

**Synthese und biologische Evaluierung von
4*H*-Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinen**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften

vorgelegt von

Marco Tapken

aus Cloppenburg

genehmigt von der

Fakultät für Natur- und Materialwissenschaften

der Technischen Universität Clausthal

Tag der mündlichen Prüfung
02.07.2021

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.dnb.de> abrufbar.

Bibliographic information published by the Deutsche Nationalbibliothek

The Deutsche Nationalbibliothek lists this publication in the Deutsche Nationalbibliografie; detailed bibliographic data are available in the Internet at <http://dnb.dnb.de>.

Dissertation Technische Universität Clausthal 2021

Dekan

Prof. Dr.-Ing. habil. Joachim Deubener

Vorsitzender der Promotionskommission:

Prof. Dr. rer. nat. Arnold Adam

Betreuer

Prof. Dr. rer. nat. Dieter E. Kaufmann

Gutachter

apl. Prof. Dr. rer. nat. Andreas Schmidt

D 104

PAPIERFLIEGER VERLAG GmbH, Clausthal-Zellerfeld, 2021

Telemannstraße 1 38678 Clausthal-Zellerfeld

www.papierflieger.eu

Urheberrechtlich geschützt, alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile daraus auf fotomechanischem Wege (Fotokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

1. Auflage, 2021

ISBN: 978-3-86948-818-9

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von April 2016 bis April 2021 am Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Clausthal im Arbeitskreis von Prof. Dr. rer. nat. Dieter E. Kaufmann angefertigt.

HIC SUNT DRACONES

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Antibiotika	1
1.2	Strategien der Forschung	2
1.3	Pyrimidine	3
1.4	Bioaktivität von Pyrimidinen	7
1.5	Synthese von Pyrido[1,2- <i>a</i>]pyrimidinen	15
1.6	Chemie des PCNiBs (32)	21
2	Zielsetzung	25
3	Diskussion der Ergebnisse	26
3.1	Synthese von 1,1,3,4,4-Pentachlor-2-nitrobutadien (32 , PCNiB)	26
3.2	Erhöhung der Selektivität des Nitrobutadiens 32 durch Azolierung	27
3.3	Synthese von 3-Nitro-4 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i>]pyrimidinen	29
3.3.1	2-Aminopyridine mit elektronenziehenden Gruppen	36
3.3.2	Mehrfachnukleophile 2-Aminopyridine	37
3.3.3	2-Aminodiazine als neuer Grundbaustein für die Ringschlussreaktion	42
3.3.4	Weitere Bisazole als Grundbaustein für die Ringschlussreaktion	45
3.4	Modifizierungen mit <i>N</i> -Nukleophilen	57
3.5	<i>N</i> -Alkylierung mit Alkylhalogeniden	79
3.6	Reduktion der Nitrogruppe	81
3.7	Diazotierung primärer Amine	90
3.8	Modifizierungen mit <i>S</i> -Nukleophilen	98
3.9	Sulfanylsubstituierte Pyrido[1,2- <i>a</i>]pyrimidine	101
3.10	Modifizierungen mit <i>C</i> -Nukleophilen	105
3.11	Modifizierungen mit <i>O</i> -Nukleophilen	118
3.12	Weitere Reaktionen	127
3.13	Aromatizität	129
3.14	Bioaktivität	136
3.15	Zusammenfassung	143
4	Experimenteller Teil	147
4.1	Allgemeines	147
4.2	Synthesen zu Kapitel 3.1	151
4.3	Synthesen zu Kapitel 3.2	154
4.4	Synthesen zu Kapitel 3.3	158

4.5	Synthesen zu Kapitel 3.4	211
4.6	Synthesen zu Kapitel 3.5	273
4.7	Synthesen zu Kapitel 3.6	276
4.8	Synthesen zu Kapitel 3.7	284
4.9	Synthesen zu Kapitel 3.8	290
4.10	Synthesen zu Kapitel 3.9	303
4.11	Synthesen zu Kapitel 3.10	313
4.12	Synthesen zu Kapitel 3.11	332
4.13	Synthesen zu Kapitel 3.12	346
5	Literaturverzeichnis	350
6	Abkürzungsverzeichnis	358
7	Danksagung	362

1 Einleitung

1.1 Antibiotika

Die U.S. Food & Drug Administration (FDA) hat im Jahr 2019 48 Wirkstoffe für die Anwendung bei ausgewachsenen Menschen zugelassen.^[1] Von diesen 48 Wirkstoffen waren nur zwei für die Bekämpfung von bakteriellen Infektionen vorgesehen. Die Hälfte der jährlichen 37.000 Tode in der europäischen Union, die durch Infektionen während der Pflege verursacht wurden, gehen auf multiresistente Keime zurück. Daher rief WATSON 2008 bereits dazu auf, nach neuen Medikamenten gegen entsprechende Bakterienstämme zu forschen.^[2] Leider gibt es seit diesem Aufruf keine bahnbrechenden Neuerungen bei der Entwicklung von Antibiotika. Dies liegt vermutlich mit an der Struktur der pharmakologischen Forschung, die zu einem großen Teil von multinationalen Konzernen angetrieben wird. Diese Konzerne konzentrieren sich aber vermehrt auf Forschungsfelder, die auch entsprechende Gewinnmargen erwarten lassen. 2019 mussten alleine in den USA drei Firmen, die sich auf die Entwicklung neuer Antibiotika spezialisiert hatten, Bankrott anmelden.^[3] Antibiotika werden eher als Massenware gesehen und daher wenig von der Großindustrie erforscht. Letztere erkennt aber ebenso wie staatliche Organe die Notwendigkeit einer produktiven Antibiotikaforschung. Aus diesem Grund wurde 2020 der Antimicrobial Resistance (AMR) Action Fund mit über 1 Mrd. US-Dollar von führenden Pharmafirmen ausgestattet, um bis 2030 die Entwicklung von 4 neuen antibiotischen Wirkstoffen zu ermöglichen.^[4] Staatliche Forschungseinrichtungen wie z.B. Universitäten sind hingegen nicht primär an die Wirtschaftlichkeit ihrer Forschung gebunden. Deshalb besteht im Forschungsfeld der Antibiotika nicht nur die Möglichkeit, sondern auch die Verpflichtung, gegenüber der Gesellschaft Fortschritte zu erzielen.^[5]

T. BILLROTH erkannte bereits im Jahr 1874 die bakterienhemmende Eigenschaft des Pilzes *Penicillium*. Da Bakterien aber noch nicht als Ursache für Krankheiten identifiziert worden waren, blieb ihm der Nutzen seiner Beobachtungen verschlossen.^[6] Erst 1928 konnte FLEMING der Forschungsgemeinschaft durch die Wiederentdeckung der stofflichen Besonderheit der Sekundärmetaboliten der *Penicillium* Pilze einen ersten Weg zur Bekämpfung bakterieller Infektionen aufzeigen. Die Klasse der Penicilline wurde so zum Fundament der Therapie vieler bakterieller Infektionen.^[7] Mit der Entdeckung des ersten Breitbandantibiotikums Penicillin startete aber auch das Rennen gegen den evolutionären Ausbau von Resistenzen durch die Bakterien. Im Laufe der Zeit wurden nicht nur weitere

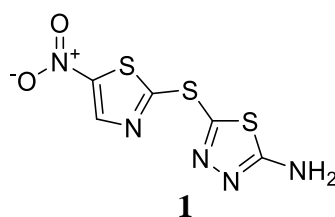
Derivate der Antibiotika benötigt, sondern auch ganz neue Substanzklassen. Die Penicilline gehören zur Substanzklasse der β -Lactame. Weitere wichtige Antibiotikaklassen sind die Sulfonamide, Tetracycline, Macrolide, Oxazolidinone, Glycopeptide, Pyrimidine und Chinolone. Bislang sind mehr als 15 antibiotisch wirksame Leitstrukturen bekannt.^[8] Für die Erforschung bioaktiver Substanzen und im speziellen antibiotischer Wirkstoffe stehen unterschiedliche Strategien zur Verfügung. Zum einen darf der Zufälligkeitsfaktor wie im Fall der Entdeckung des Penicillins weiterhin nicht vernachlässigt werden. Zum anderen werden zunehmend modellbasierte Methoden verwendet, die zur Darstellung effektiver neuartiger Strukturen führen.

1.2 Strategien der Forschung

Eine systematische Methode zur Identifizierung bioaktiver Strukturen wurde von LIPINKSKI 1997 veröffentlicht. Er stellte die „Rule of Five“ als einen einfachen Beurteilungsmaßstab für Moleküle auf, um ihr Potential, als pharmakologischer Wirkstoff aktiv zu sein, zu erkennen. Die Berechnung der Lipophilie nach MORIGUCHI der in der „United States Adopted Names“ gelisteten Wirkstoffe stellt die Grundlage für die „Rule of Five“ dar.^[9] Laut dieser Regel besitzen Moleküle mit weniger als fünf Wasserstoffbrückendonoren und weniger als zehn Wasserstoffbrückenakzeptoren ein Potenzial als Wirkstoff. Das Molekulargewicht sollte dabei nicht größer als $500 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ und der berechnete log P Wert (clog P) nicht größer als fünf sein.^[10] Eine Erweiterung fanden diese Regeln 1999 durch GHOSE. Demnach soll der berechnete log P Wert (ALOGP) zwischen -0.4 bis 5.6 liegen.^[11] Die molekulare Brechung (molar refractivity A) sollte einen Wert zwischen 40 und $130 \text{ C} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{V}^{-1}$ besitzen und die molare Masse sollte zwischen 160 und $480 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ liegen. Ebenfalls wurde die Anzahl der Atome auf den Bereich von 20 bis 70 begrenzt. Die am häufigsten gefundene Struktureinheit ist ein Phenylring. Tertiäre aliphatische Amine stellen die häufigste funktionelle Gruppe dar, während Heteroaromaten seltener vorkommen als aliphatische heterocyclische Systeme.^[12] Mit Hilfe dieser Regeln kann eine erste Beurteilung neuer Moleküle hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität stattfinden.

Das System von LIPINKSKI und GHOSE baut somit auf bereits bekannten Strukturen und Wirkpotentialen auf. Mit Hilfe von künstlicher Intelligenz können Substrukturen identifiziert werden, die zu einer Erhöhung der Bioaktivität eines Wirkstoffs führen.

Aufbauend auf allen zugänglichen Daten können mit entsprechenden Algorithmen neue Lösungsansätze und Ergebnisse erzeugt werden. Einen erweiterten Ansatz dieser Methode verfolgte STOKES, indem einem „*deep neural network*“ zunächst empirische Daten zur Inhibierung des Wachstums von *E. coli* zugeführt wurden. Anschließend sollte das Netzwerk antibakterielle Moleküle *in silico* vorhersagen, aufbauend auf einer Sammlung von über 107 Millionen Strukturen. Dies führte zu dem Molekül Halicin (**1**), das ursprünglich als Diabetesmedikament entwickelt worden war.^[13] Mithilfe künstlicher Intelligenz wurde für den Wirkstoff aber ebenfalls eine Wirkung als Breitbandantibiotikum vorhergesagt. Dies konnte in weiteren Arbeiten durch *in-vitro* und *in-vivo* Tests belegt werden. Erfolge zeigten sich ebenfalls bei multiresistenten Stämmen von *Mycobacterium tuberculosis*, *Clostridium difficile* und *Acinetobacter baumannii*. Halicin wirkte in diesen Bakterien durch einen neuartigen Mechanismus, der noch nicht vollständig aufgeklärt wurde. Damit konnte rechnergesteuert nicht nur ein neuer Wirkstoff identifiziert, sondern auch ein neuer antibiotischer Mechanismus gefunden werden.^[14]



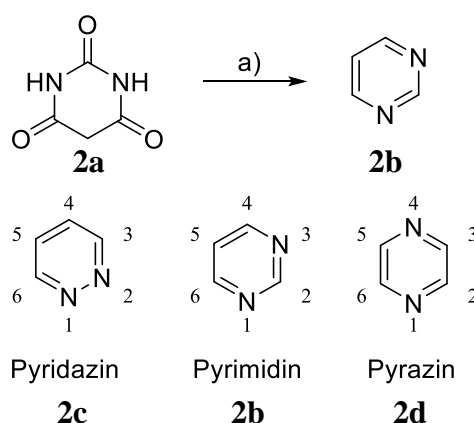
Schema 1: Das erste durch ein „*deep neural network*“ entdeckte Antibiotikum Halicin (**1**).^[13]

Die neuen technologisch getriebenen Methoden zur Identifizierung bioaktiver Wirkstoffe werden in Zukunft einen bedeutenden Beitrag zur Pharmaforschung liefern. Aber auch die klassischen Methoden wie Lipinskis „Rule of Five“ besitzen weiterhin ihre Anwendungsberechtigung. Ausgehend davon ist es zielführend, sowohl naturstoffnahe Strukturen als Startpunkt für eine Synthese zu verwenden, als auch einen Vergleich mit bereits bekannten aktiven Verbindungen für eine weitere Optimierung durchzuführen.

1.3 Pyrimidine

In der Wirkstoffforschung für Pflanzenschutz, Pharmazie und Veterinärmedizin sind Heterocyclen von enormer Bedeutung. Etwa die Hälfte aller bekannten Verbindungen sind Heterocyclen. Weiterhin sind sie auch in der Natur oft vertreten. Chinin, Emetin,

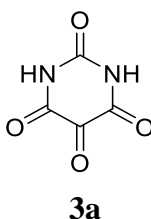
Theophyllin, Atropin, Morphin und Reserpin sind berühmte Beispiele für bioaktive Heterocyclusen in der Natur.^[15] In diesen Stickstoffheterocyclusen ist nur ein Stickstoffatom zu finden. Wird deren Anzahl erhöht, wird zunächst die Klasse der Diazine beschrieben. Der wichtigste Vertreter der Diazine ist das Pyrimidin (**2b**). Die Stickstoffatome des Pyrimidins befinden sich an der 1- und 3-Position. Pyrimidin wird nach IUPAC auch als 1,3-Diazin (**2b**) bezeichnet. Der Trivialname leitet sich von dem griechischen Präfix für Hitze und Feuer *pyr* ab. Diesen Namensstamm erhielten Verbindungen im 19. Jahrhundert auf Grund ihrer hohen Siedetemperatur. (Pyrimidin Sdp. = 124 °C) Der Namenstamm verdeutlicht auch die Verwandtschaft zum Pyridin. Die Endung des Namens *imidine* leitet sich von der Gruppe der Amidine ab und klärt die Anordnung der beiden Stickstoffatome im Heterocyclus auf. Die Chemiker GABRIEL und COLMAN beschrieben als erste die Darstellung des Pyrimidins (**2b**) durch Umsetzung von Barbitursäure (**2a**) mit Phosphoroxychlorid und anschließender Dehalogenierung mit elementarem Zink in siedendem Wasser.^[16] Pyridazin (**2c**) und Pyrazin (**2d**) sind neben dem Pyrimidin (**2b**) die anderen beiden Vertreter aus der Klasse der Diazine. (s. Schema 2)



Reaktionsbedingungen: (a) i: POCl₃, 140 °C; ii: Zinkstaub, (Wasser), Rückfluss, 25%.

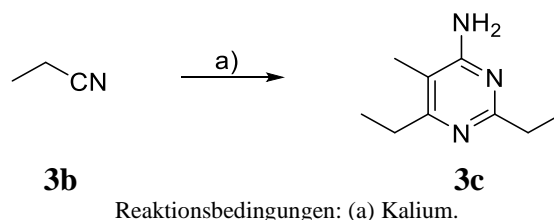
Schema 2: Erste Darstellung von Pyrimidin (**2b**) und die Diazinisomere.^[16]

Im engeren Sinne umfasst die Klasse der Pyrimidine nur aromatische Heterocyclusen. Wird die Klasse aber um nicht-aromatische sechsgliedrige Ringsysteme mit Stickstoffatomen in der 1- und 3-Position erweitert, zählt das Alloxan (**3a**) zu den ersten isolierten Pyrimidinderivaten. (s. Schema 3). Es wurde 1818 erstmalig von BRUGNATELLI beschrieben.^[17]



Schema 3: Das erste isolierte Pyrimidinderivat Alloxan (**3a**).

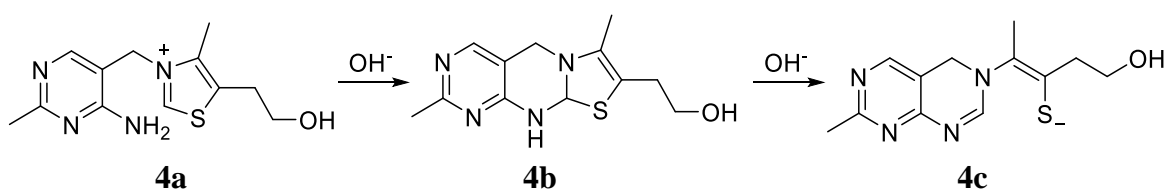
Die Synthese des Alloxans gelang WÖHLER und LIEBIG 1838 durch Reaktion von Harnsäure mit rauchender Salpetersäure.^[18] Die ersten synthetischen Darstellungen aromatischer Heterocyclen hängen eng mit dem Forschungsfeld der Pyrimidine zusammen. FRANKLAND und KOLBE gelang eine der ersten Synthesen eines Pyrimidins (s. Schema 4).



Schema 4: Erste Darstellung von Kyanäthin (**3c**).^[19]

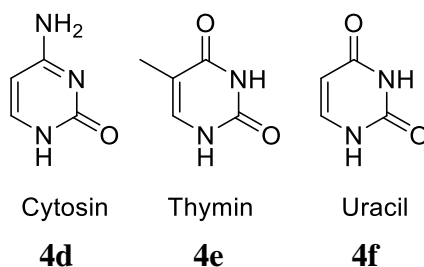
Das Kyanäthin bzw. 4-Amino-2,6-diethyl-5-methylpyrimidin (**3c**) wurde 1848 durch Reaktion von Propionitril (**3b**) mit elementarem Kalium als einer der ersten Heterocyclen und als erstes Pyrimidinderivat von Grund auf dargestellt.^[19] Damit nehmen die Pyrimidine auch eine wichtige Stellung in der Geschichte der organischen Chemie ein.

Die Grundstruktur des Pyrimidins ist ebenfalls in der Biochemie von großer Bedeutung, da sie in fast allen Lebewesen wiederzufinden ist. Eines der bekanntesten Beispiele ist das Vitamin B₁, auch Thiamin (**4a**) genannt, ein 4-Amino-2-methylpyrimidin, das an der 5-Position über eine Methylenbrücke mit einem Thiazolring verbunden ist. Da **4a** als Thiazoliumchlorid vorliegt, ist es gut in Wasser löslich. Der Mensch benötigt es zur Bildung des Coenzym Thiaminpyrophosphat. Thiamin (**4a**) ist essentiell für den Citratcyclus, die oxidative Decarboxylierung, den Pentosephosphatweg und den Abbau von Aminosäuren mit verzweigten Seitenketten. Eine Anhebung des pH-Wertes auf über 11 führt zur Ausbildung eines weiteren Pyrimidinheterocyclus am Thiamin. Die Aminogruppe bildet eine Bindung zum Thiazolring aus, sodass die tricyclische Zwischenstufe **4b** entsteht. Diese eliminiert ein Thiol (s. Schema 5), wodurch sich 5,6-Dihydro-pyrido[4,5-*d*]pyrimidin (**4c**) bildet.^[20]



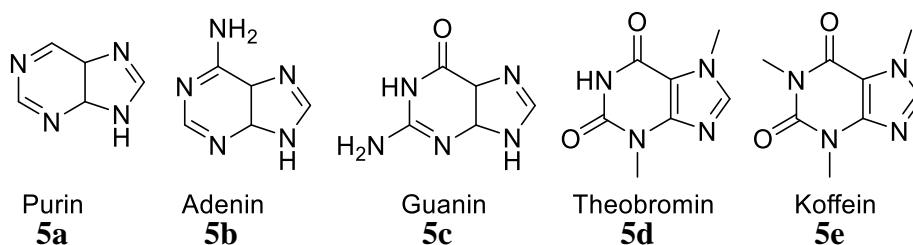
Schema 5: Die basische Reaktion des Thiamins (**4a**).^[20]

Die Pyrimidinstruktur kann auch als das Fundament des Lebens auf der Erde betrachtet werden, da die Nukleinbasen Cytosin (**4d**), Thymin (**4e**), und Uracil (**4f**), die für den Aufbau der DNA und RNA elementar sind, ebenfalls die Pyrimidinstruktur beinhalten (s. Schema 6).



Schema 6: Die Pyrimidingrundbausteine der DNA und RNA.

Wird noch ein Schritt weitergegangen, kann ebenfalls die Klasse der Purine als Teilgebiet der Pyrimidine aufgefasst werden. In dieser Stoffklasse ist das Pyrimidingrundgerüst ebenfalls wiederzufinden. Somit stehen die bicyclischen Nukleinbasen der DNA Adenin (**5b**) und Guanin (**5c**) oder die bekannten Stimulanzien Theobromin (**5d**) aus dem Kakaobaum und Koffein (**5e**) aus der Kaffeepflanze in enger Verbindung zur Klasse der Pyrimidine.^[21]

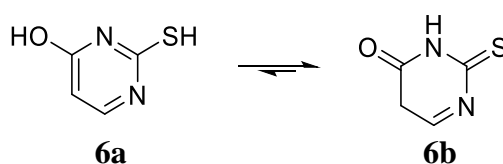


Schema 7: Auswahl bekannter Purinderivate.

Die hier gezeigten Beispiele verdeutlichen die Bedeutung der Grundstruktur der Pyrimidine. Sowohl Bakterien, mehrzellige und hochkomplexe Lebewesen, aber auch Pflanzen verwenden die Grundstruktur zum Aufbau unterschiedlicher biochemischer Vorgänge. Damit zeigt sich die Klasse der Pyrimidine als potentiell Ziel für die Synthese bioaktiver Wirkstoffe.

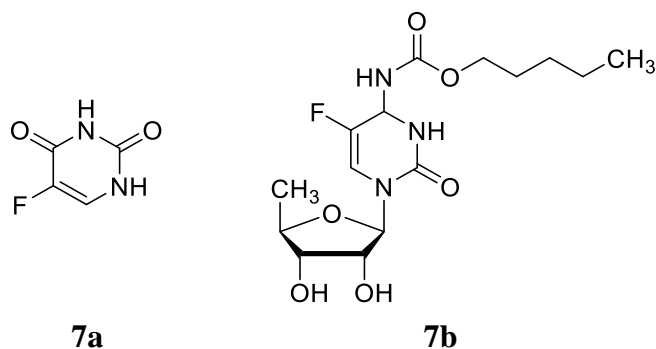
1.4 Bioaktivität von Pyrimidinen

Uracilderivate waren die ersten Pyrimidine, die auf ihre biologische Aktivität untersucht wurden. WHEELER und LIDDLE konnten 1907 durch Umsetzung von 2-Ethylthio-3*H*-pyrimidin-4-on mit konzentrierter Salzsäure bei 170 °C 2-Thiouracil (**6a**) darstellen (s. Schema 8).^[22] Es wurde 1943 erstmals von ASTWOOD als Thyreostatikum zur Behandlung einer Überfunktion der Schilddrüse bei Morbus Basedow eingesetzt. Auf Grund starker Nebenwirkungen wurde Thiouracil (**6a**) später durch Substanzen wie Carbimazol und Thiamazol ersetzt. Es stellte aber die erste Leitstruktur dar, die zur Bekämpfung dieser Krankheit diente (s. Schema 8).^[23]



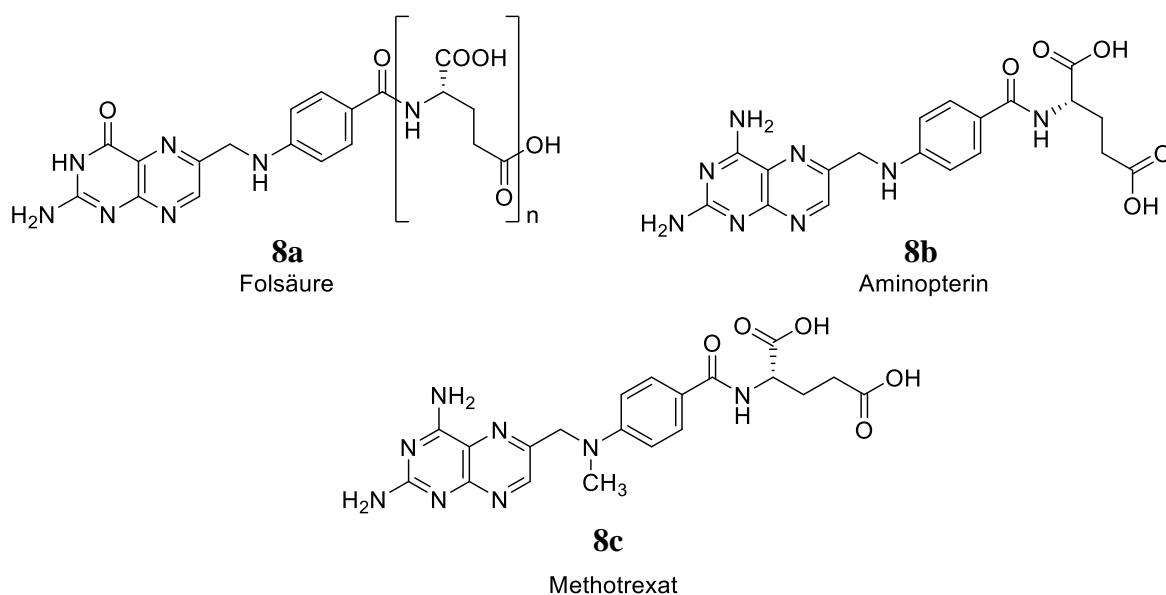
Schema 8: Tautomere des 2-Thiouracils (**6a**).^[24]

Die naheliegende Forschung an Wirkstoffen, die eine hohe Strukturähnlichkeit zu natürlich vorkommenden Verbindungen haben, führte zur Darstellung des 5-Fluoruracils (**7a**). HEIDELBERGER gelang die Darstellung von **7a** 1957 durch Zugabe von konz. Salzsäure zum 2-Ethylthio-5-fluor-4(1*H*)-pyrimidinon. Statt der erwarteten Spaltung des Thioethers zum 5-Fluor-2-thiouracil gelang die Synthese zum 5-Fluoruracil (**7a**).^[25] Die Firma HOFFMANN-LA ROCHE setzt 5-Fluoruracil ab 1962 als eines der ersten effektiven Cytostatika ein.^[26] Auf Grund seiner strukturellen Ähnlichkeit zum Uracil (**4f**) wird es bei der Reproduktion der Zellen in die RNA eingebaut. Diese so fehlerhafte RNA bewirkt eine Hemmung der Proteinsynthese in der Zelle, was zu einer Verlangsamung der Zellteilung führt und damit auch zu einer Wachstumsverlangsamung des Tumors.^[27] Aufbauend auf diesen Arbeiten wurden weitere Fluorpyrimidinderivate als Cytostatika entwickelt und eingesetzt wie z.B. Capecitabin (**7b**) und Raltitrexed (s. Schema 9).^[28]



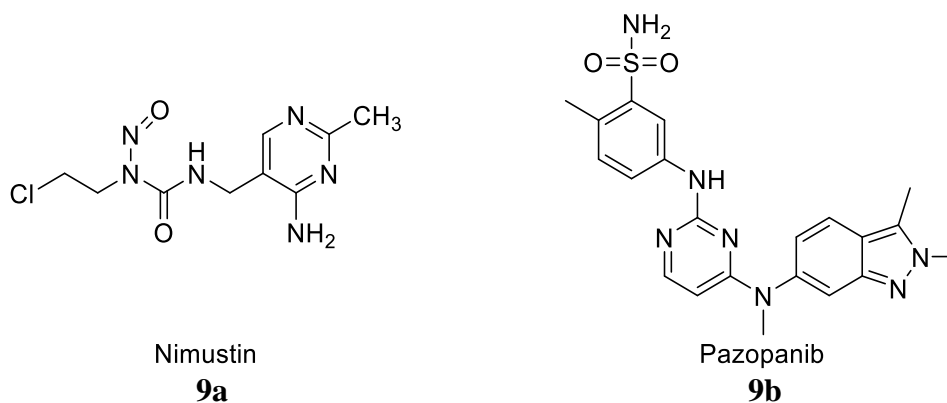
Schema 9: 5-Fluoruracil (**7a**) und Capecitabin (**7b**).

Die Pyrimidinstruktur als Leitstruktur hat sich im Laufe der Zeit als ergiebig in der Erforschung neuer Krebsmedikamente gezeigt. Eine der ersten Entwicklungen war das von ANGIER dargestellte und erstmals von FARBER erfolgreich gegen Kinderleukämie eingesetzte Aminopterin (**8b**).^[29] Es ersetzt auf Grund der strukturellen Ähnlichkeit die Folsäure (**8a**) und unterdrückt die Zellteilung, was eine Ausbreitung der Krankheit verhindert.^[30] Methotrexat (**8c**) ist die Weiterentwicklung dieser Wirkstoffgruppe und besitzt im Vergleich zu **8b** weniger Nebenwirkungen bei gleichzeitig besserer Wirkung (s. Schema 10).^[31]



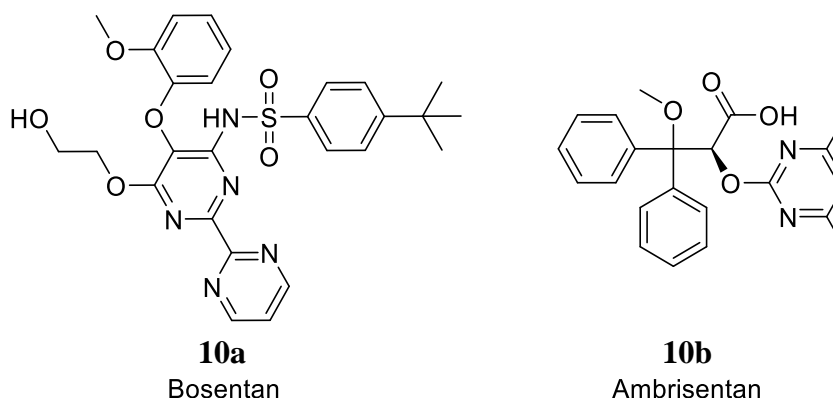
Schema 10: Krebsmedikamente auf Grundlage der Folsäure (**8a**).

Weitere Beispiele sind das als Standardchemotherapeutikum gegen Glioblastoma eingesetzte Pyrimidinderivat Nimustin (**9a**)^[32] und das 2010 für die Behandlung von fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom als Tyrosinkinase-Inhibitor zugelassene Pazopanib (**9b**) (s. Schema 11).^[33]



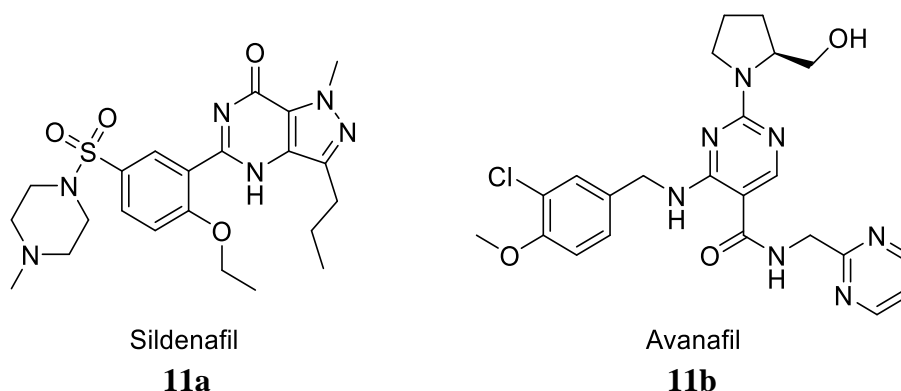
Schema 11: Weitere Krebsmedikamente auf Basis der Pyrimidinstruktur.

Herz-Kreislaufkrankheiten stellen neben Krebs ebenfalls ein großes Problem in alternden Volkswirtschaften dar. Der Pyrimidinwirkstoff Bosentan (**10a**) gehört dabei zu den „Orphan Drugs“. Es wirkt als Endothelin-1-Antagonist gegen die seltene pulmonale Hypertonie, für die es bislang nur begrenzte Therapien gibt.^[34] Ebenfalls als Agonist wird das Pyrimidinderivat Ambrisentan (**10b**) gegen die pulmonale Hypertonie eingesetzt. Die Pyrimidine haben damit den größten Anteil an der Behandlung dieser Krankheit und sind auch in Zukunft die vielversprechendsten Wirkstoffe (s. Schema 12).^[35]



Schema 12: Pyrimidinwirkstoffe gegen Herz-Kreislaufkrankheiten.

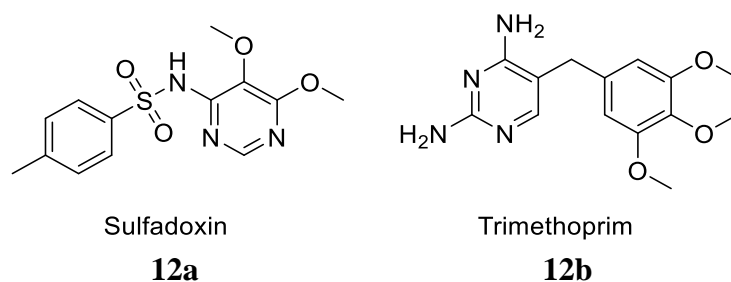
Die Erforschung bioaktiver Pyrimidinderivate führte zur Darstellung der Phosphodiesterase-5-Hemmer (PDE-5-Hemmer). Die Hemmung von PDE-5 bewirkt eine intrazelluläre Erhöhung des cyclischen Guanosinmonophosphates (cGMP), was eine Erweiterung der Blutgefäße zur Folge hat. Auf diesem Weg kann die erektile Dysfunktion bei Männern behandelt werden. Zu den bekanntesten Wirkstoffen gehören Sildenafil (**11a**) und Avanafil (**11b**). Sildenafil (**11a**) ist besser bekannt unter dem Vertriebsnamen VIAGRA® (s. Schema 13).^{[36] [37] [38]}



Schema 13: Wirkstoffe gegen erektile Dysfunktion.

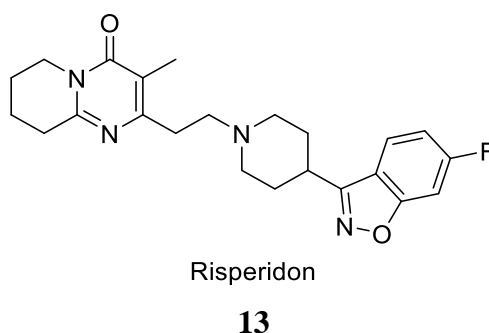
Neben weiteren wichtigen Medikamenten aus der Kategorie der Pyrimidine sind vor allem die antibiotisch wirksamen Pyrimidine Sulfadoxin (**12a**) und Trimethoprim (**12b**) zu nennen. Das Sulfadoxin wird gegen *Plasmodium falciparum* eingesetzt und hemmt im

Erreger die Dihydropteroat-Synthase.^[39] Das Trimethoprim hemmt bei gram-positiven und gram-negativen Erregern der Harnwege und oberen Luftwege die Dihydrofolatreduktase (s. Schema 14).^[40]



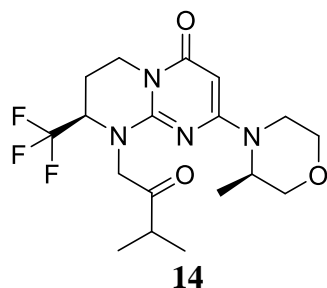
Schema 14: Als Antibiotika eingesetzte Pyrimidine.

Die einfachen monocyclische Pyrimidine haben im vergangenen Jahrhundert hervorragende pharmakologische Eigenschaften für unterschiedlichste Anwendungen gezeigt. Aufbauend auf diesen Ergebnissen konzentriert sich die Forschung auf die Erschließung polycyclischer Pyrimidine wie den Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinen. Diese zeigen in ersten Versuchen ebenfalls hervorragende Eigenschaften. Das Risperidon (**13**) wird bereits als Wirkstoff eingesetzt und findet als Neuroleptikum zur Behandlung von Schizophrenie Anwendung. Auf Grund der geringen Nebenwirkungen von Risperidon (**13**) konnte es viele der Neuroleptika der ersten Generation ersetzen (s. Schema 15).^{[41][42]}



Schema 15: Das erste sich in Anwendung befindende Pyrido[1,2-*a*]pyrimidin Risperidon (**13**).

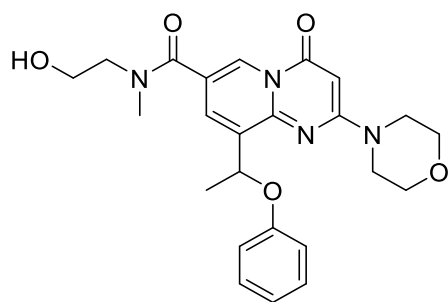
Das Pyrimidin **14** wurde 2015 von RONAN als Inhibitor des Vps34s, eines menschlichen Klasse III Phosphoinositid-3-Kinase-Enzyms (PI3K), beschrieben, während Inhibitoren für dieses Enzym bislang fehlten. Die Darstellung eines solchen Inhibitors war auf Grund der Bedeutung von Vps34 in der Biochemie einiger Tumorarten von großer Wichtigkeit. Die Besonderheit des Pyrimidins **14** ist seine Selektivität. Es inhibiert nur Vps34 und nicht gleichzeitig auch die Klasse I PI3-Kinasen. RONAN bewies diese Selektivität mit einer Röntgenstrukturanalyse eines inhibierten Vps34 und belegte, dass die Morpholineinheit der Grund für die zusätzlich hohen Wechselwirkungen in der Enzymtasche ist (s. Schema 16).^[43]



IC_{50} Vps34 = 2 nM
 IC_{50} PI3K α , β , δ , γ > 2 μ M
 IC_{50} mTOR > 10 μ M

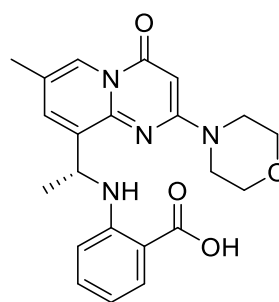
Schema 16: Das von RONAN beschriebene Pyrimidin **14** mit Werten aus den Bioaktivitätstests.^[43]

Es gibt weitere Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine, die eine selektive Inhibierung von Enzymen zeigen. Der Inhibitor **14** wurde auf Grundlage des von GIORDANETTO entdeckten Thrombozytenaggregationshemmers **15a** dargestellt. Dieser neue PI3K β -Enzyminhibitor wurde durch Optimierung des vorher entdeckten PI3K α Inhibitors **15b** synthetisiert.^[44] Die Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine beweisen somit, besondere Eigenschaften in der selektiven Inhibierung von Enzymen zu besitzen und sind wichtige Leitstrukturen in der Darstellung neuer Inhibitoren (s. Schema 17).



IC_{50} PI3K β , α , γ , δ = 0.1/3.5/83/0.4 μ M

15a

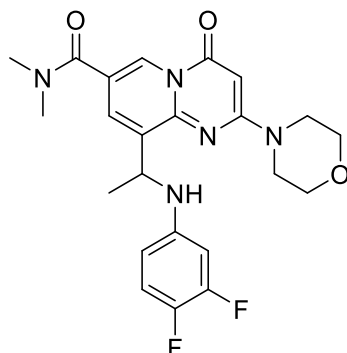


IC_{50} PI3K β , α , γ , δ = 0.01/0.87/1.09/0.08 μ M

15b

Schema 17: Der PI3K β -Inhibitor **15a** und der PI3K α -Inhibitor **15b**.^[44]

BARLAAM versuchte, die Eigenschaften von **15b** zu verbessern. Dies führte zur Darstellung neuer PI3K β / δ Inhibitoren, die als Wachstumshemmer von PTEN-null PC3 Prostatatumoren eingesetzt werden können. Das Pyrido[1,2-*a*]pyrimidin **16** erreichte bei einer Dosierung von 200 mg/kg eine Wachstumsverlangsamung von 40% (s. Schema 18).^[45]

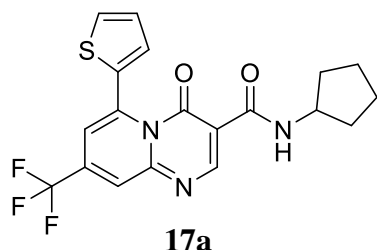


IC₅₀ PI3K β , α , γ , δ = 0.007/0.34/3.0/0.045 μ M

16

Schema 18: Der PI3K β/δ Inhibitor **16** von BARLAAM.^[45]

Auf dem Forschungsgebiet der Cytostatika konnte die Gruppe um NARSAIAH ebenfalls die Bedeutung der Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine als Leitstruktur für die Darstellung neuer Wirkstoffe zeigen. Sie stellten eine Reihe von Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinen her, testeten diese gegen verschiedene Tumorzellen und verglichen die Daten mit 5-Fluoruracil (**7a**). Bei der Analyse stachen vor allem **17a** und **17b** heraus, da sie eine gute Wirkung gegen Prostatakrebs und Lungenkrebs zeigten (s. Schema 19).^[46]

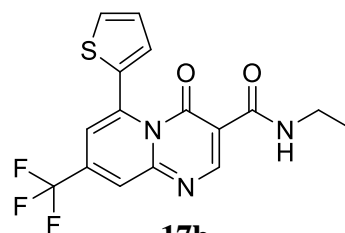


17a

IC₅₀ DU145, (HTB-81) = 5.3 μ M

Prostatakrebs

5-Fluoruracil IC₅₀ DU145, (HTB-81) = 1.8 μ M
Prostatakrebs



17b

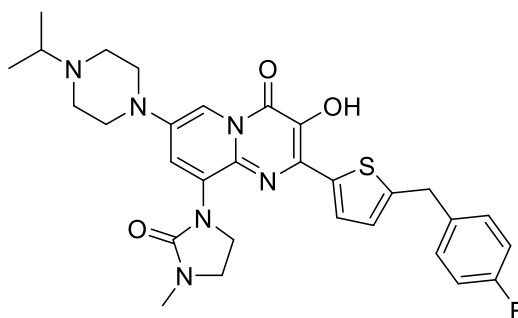
IC₅₀ A549, (CCL-185) = 3.2 μ M

Lungenkrebs

5-Fluoruracil IC₅₀ A549, (CCL-185) = 1.7 μ M
Lungenkrebs

Schema 19: Leitstrukturen für neue Cytostatika.^[46]

In den USA erhielt erst kürzlich der Wirkstoff „Raltegravir“ als Inhibitor für HIV eine Zulassung. Auf Grund bereits bekannter resistenter Virenstämme werden neue Wirkstoffe dringend benötigt. Die ersten Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine zeigen gegenüber diesen Virenstämmen gute Wirkungen. Als Beispiel ist hier die Arbeit der Gruppe um DEADMAN mit dem Wirkstoff **18** zu nennen, der auch HIV Stämme mit der QHGS-Mutation inhibiert (s. Schema 20).^[47]

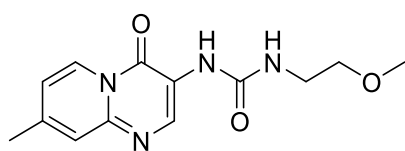


QHGS EC₅₀ Luc¹² = 21 nM

18

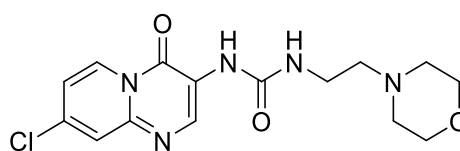
Schema 20: Wirkstoff gegen resistente HIV-Stämme.^[47]

YADAV zeigte eine Inhibierung des Cystein-Protease-Falcipain-2 Enzyms (FP-2) des *Plasmodium falciparum* Erregers mit Hilfe von Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinen. Er hebt die Bedeutung der Strukturklasse hervor und konnte die Verbindungen **19a** und **19b** als die potentesten in einer ersten Versuchsreihe identifizieren (s. Schema 21).^[48]



Falcipain-2 Inhibition = 63%
IC₅₀ = 6 μM

19a

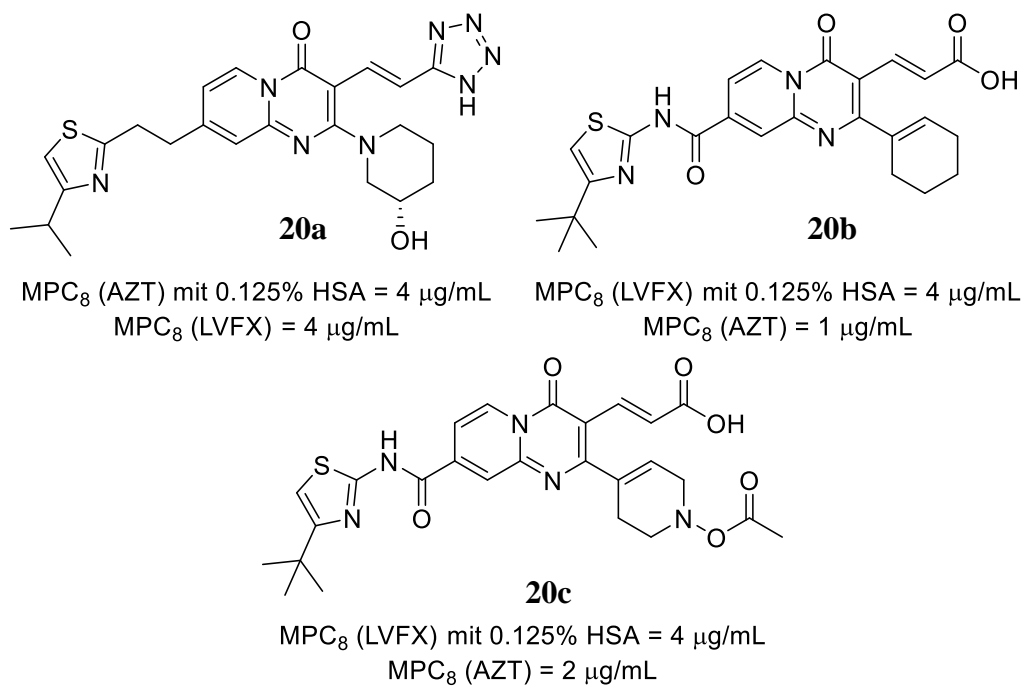


Falcipain-2 Inhibition = 68%
IC₅₀ = 7 μM

19b

Schema 21: Von YADAV dargestellte Inhibitoren des Enzyms FP-2.^[48]

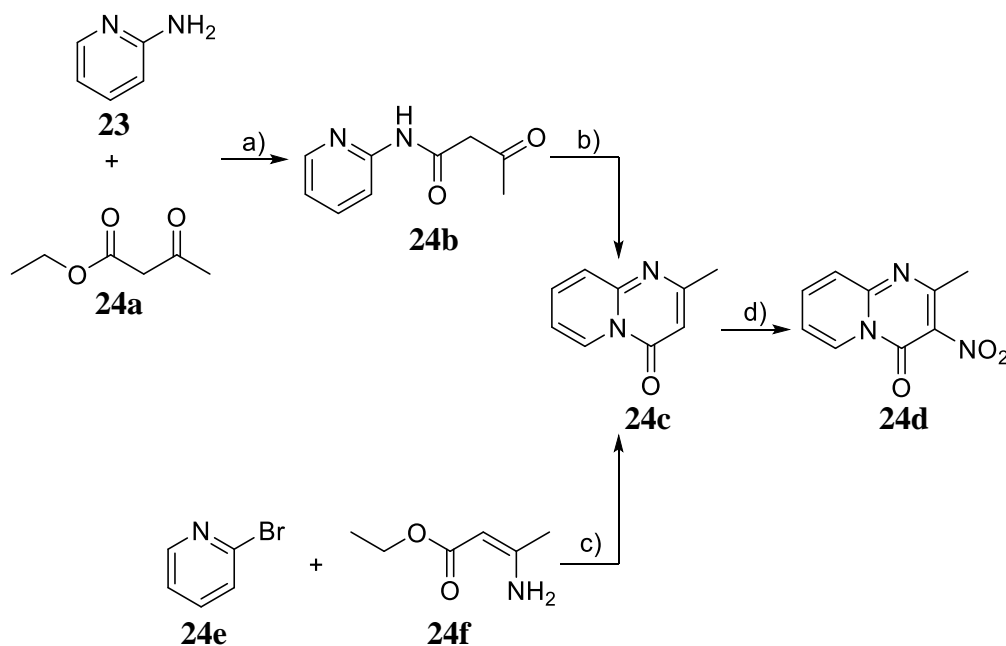
Die Bekämpfung des multiresistenten Bakteriums *Pseudomonas aeruginosa* durch Entwicklung eines MexAB-OprM Efflux-Pumpen-Inhibitors wurde von NAKAYAMA beschrieben. Das Efflux-Pumpenprotein MexAb-OprM ist für die Resistenz dieses Stammes verantwortlich, da es Antibiotikamoleküle aus der Zelle hinausbefördert und so die Konzentration des Antibiotikums innerhalb der Zelle gering hält. Die Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine **20a – c** inhibierten erfolgreich das Efflux-Protein in einer mit 0.125% menschlichem Serum versetzten Umgebung. Die Aktivität und Löslichkeit der Verbindungen sollen weiter optimiert werden (s. Schema 22).^{[49] [50]}



Schema 22: Von NAKAYAMA dargestellte Inhibitoren.^{[49][50]}

Es wurde die Entwicklung der Forschung von biologisch aktiven Substanzen gezeigt, mit der breiten Klasse der Pyrimidine hin zum speziellen Feld der bicyclischen Pyrido-[1,2-*a*]pyrimidine. Letztere zeigen vor allem in jüngerer Zeit vielversprechende Möglichkeiten für eine neue Generation an Pharmazeutika.

Danach erfolgte mit Hilfe von konz. Schwefelsäure der Ringschluss. Die 3-Position wurde abschließend klassisch nitriert, was zur Darstellung des ersten Nitroderivats **24d** führte.^[53] Kurze Zeit später versuchten die Chemiker ANTAKI und PETROW, die Ergebnisse von CHITRIK zu reproduzieren. Der Ringschluss mit konz. Schwefelsäure gelang ihnen aber nicht mit der angegebenen Ausbeute. Weiterhin war der Mechanismus der Darstellung nicht bekannt, weswegen sie die Arbeit von CHITRIK anzweifeln. Durch eine Kondensationsreaktion von 2-Brompyridin (**24e**) mit Ethyl-3-aminocrotonat (**24f**) unter basischen Bedingungen über Kupfer stellten sie eine Substanz mit denselben physikalischen Eigenschaften wie das Pyrido[1,2-*a*]pyrimidin **24c** von CHITRIK dar. Dank diesem Ergebnis konnten sie schließlich doch CHITRIKs Strukturvorschlag zustimmen. Einige weitere Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine sowie erste Thiazol[3,2-*a*]- und Oxazol[3,2-*a*]pyrimidine konnten im Zuge dieser Arbeit ebenfalls dargestellt und untersucht werden (s. Schema 25).^[54]

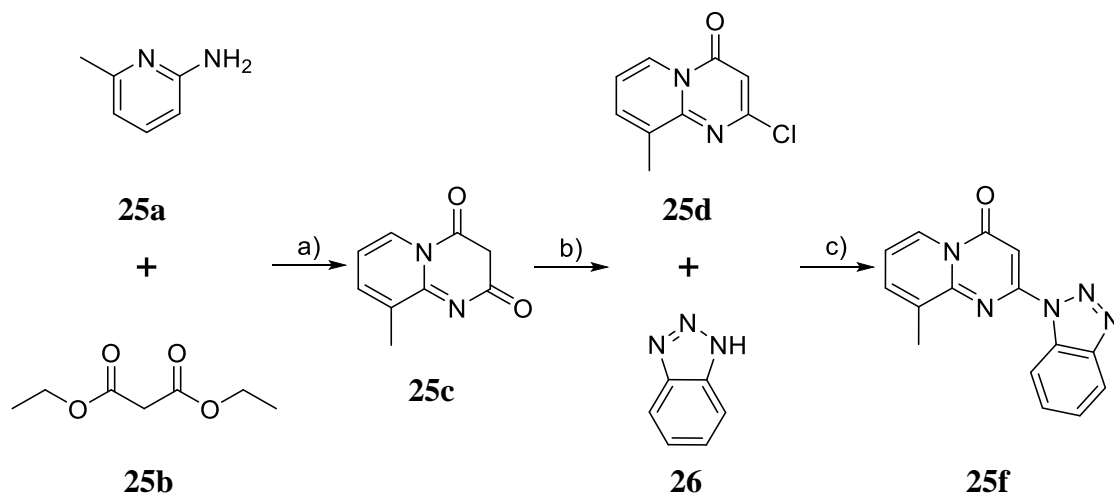


Reaktionsbedingungen: (a) 100 °C; (b) konz. H₂SO₄; (c) Kupfer-Kat., K₂CO₃, 200 °C; (d) H₂SO₄/HNO₃.

Schema 25: Darstellung des ersten 4-Nitropyrido[1,2-*a*]pyrimidins **24d**.^[53,54]

Das erste Azolderivat der Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinklasse wurde durch HUBERT und REIMLINGER 1970 beschrieben. Die Darstellung des 1*H*-Benzotriazolpyrimidinderivats **25f** gelang durch eine nukleophile Substitution des Chlorderivats **25d** mit 1*H*-Benzotriazol (**26**).^[55] Dabei wurde das Chlorderivat **25d** zuvor nach einer Vorschrift von ROBINSON und SNYDER dargestellt, indem das Dienderivat **25c** mit einem Überschuss an Phosphorylchlorid unter Rückfluss erhitzt wurde.^[56] ROBINSON und SNYDER hatten **25c** durch Ringschlussreaktion von 2-Amino-6-methylpyridin (**25a**) und Diethylmalonsäureester (**25b**)

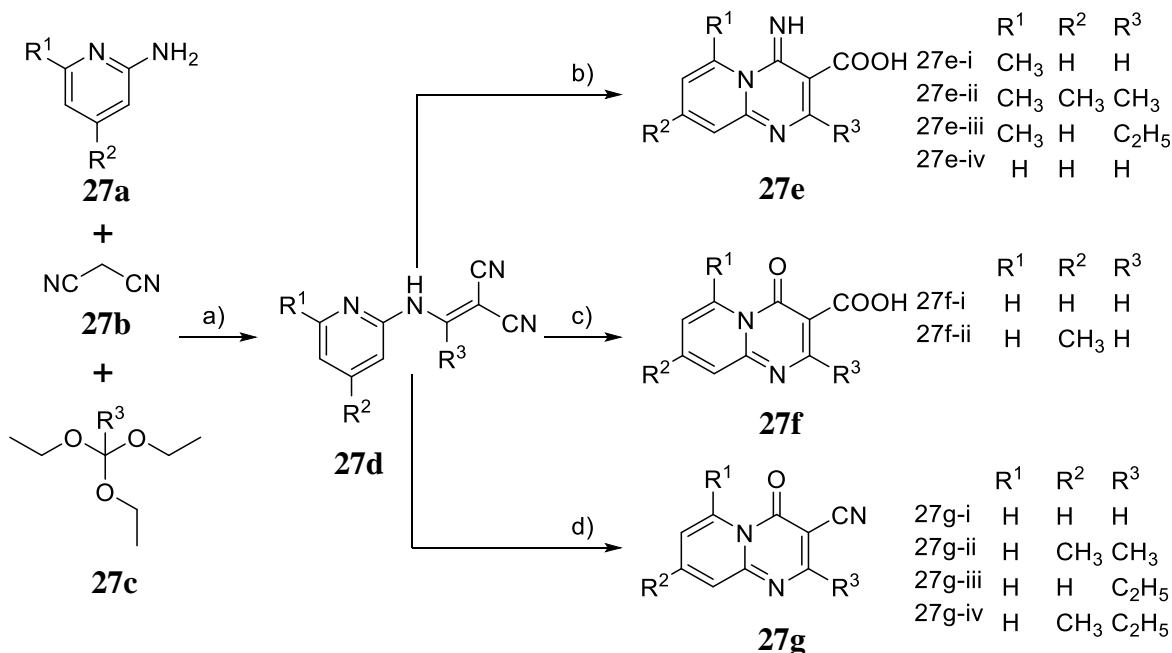
bei 195 °C nach einer von TSCHITSCHIBABIN beschriebenen Reaktion dargestellt (s. Schema 26).^[57]



Reaktionsbedingungen: (a) 195 °C; (b) POCl₃, Rückfluss; (c) 150 °C.

Schema 26: Darstellung des ersten 1H-Benzotriazolylpyrimidinderivates **25f**.^[55]

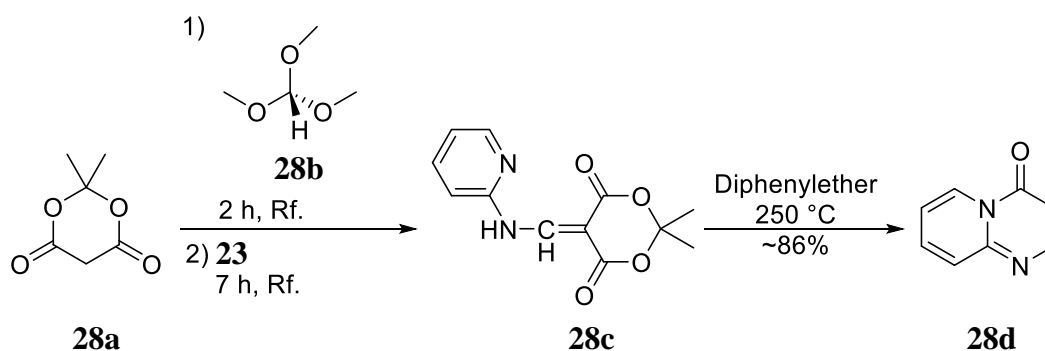
Eine der ersten größeren Arbeiten auf dem Gebiet der Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine, die zu einer besseren Zugänglichkeit der Substanzklasse führte, wurde 1976 von SCHMIDT und JUNEK vorgestellt. In einer Dreikomponentensynthese wurden 2-Aminopyridine mit Malonsäuredinitril (**27b**) und unterschiedlichen Orthosäureestern bei 120 °C zur Reaktion gebracht. Als Lösungsmittel diente der verwendete Orthosäureester.



Reaktionsbedingungen: (a) 120 °C; (b) Polyphosphorsäure, 110 °C; (c) konz. Salzsäure, Rückfluss;
(d) i: konz. Salzsäure, Rückfluss; ii: konz. Ammoniaklösung.

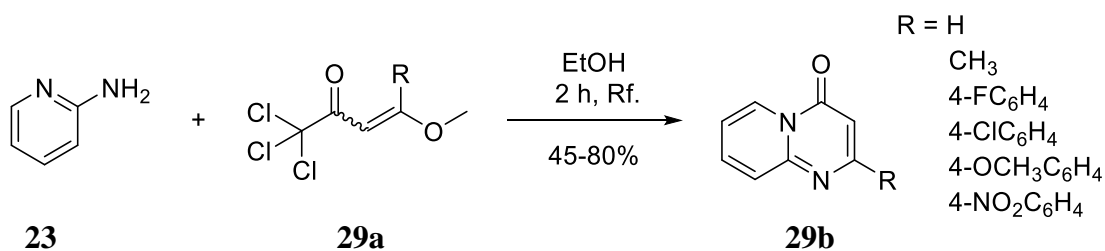
Schema 27: Breit gefächerte Darstellung verschiedener Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine nach SCHMIDT und JUNEK.^[58]

Der Ringschluss gelang ausgehend von den entstehenden *N*-(2-Pyridyl)aminomethylenmalonitrilderivaten **27d** durch saure Verseifung. Auf diese Weise gelang die Darstellung der 4-Iminocarbonsäurederivate **27e**, der 4-Oxocarbonsäurederivate **27f** und der 4-Oxocarbonitrilderivate **27g** (s. Schema 27).^[58] Die meisten Verfahren zur Darstellung von Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinen benötigten in der Regel korrosive Säuren oder reaktive Zwischenstufen. CASSIS gelang es als einem der Ersten auf diese zu verzichten, indem der Reaktionskette mehr Energie zugefügt wurde. Den Anfang der Synthese stellt die Umsetzung von Meldrumsäure (**28a**) mit Orthoameisensäuretrimethylester (**28b**) unter Rückflussbedingungen dar, gefolgt von sofortiger Umsetzung mit 2-Aminopyridin (**23**). Nach der Umkristallisation von **28c** aus Methanol wurde das Zwischenprodukt in Diphenylether bei 250 °C zur weiteren Reaktion gebracht. Das bei der Reaktion entstandene Kohlenstoffdioxid ermöglichte durch Einleiten des Gases in Bariumhydroxidlösung eine genaue Beobachtung des Reaktionsverlaufs. Trotz des Erfolgs von CASSIS stellt der hohe Energieverbrauch für die thermischen Reaktionen und die schlechte Atomökonomie weiterhin ein Problem dar (s. Schema 28).^[59]



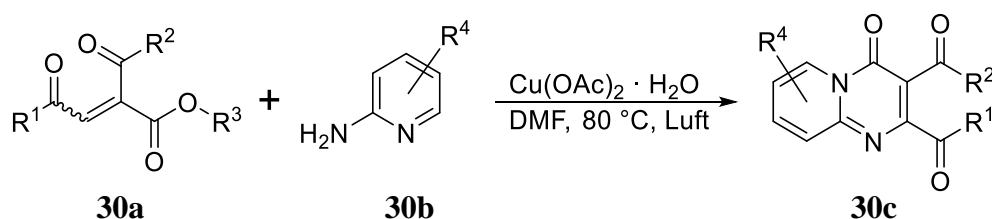
Schema 28: Darstellung von Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinen nach CASSIS.^[59]

Die Darstellungsmethoden für die Klasse der Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine änderten sich bis in die 2000er Jahre kaum. Das Wachstum des Interesses an den biologisch aktiven Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinen führte schließlich zur Suche nach effektiveren und ökonomischeren Synthesen dieser Klasse. Ein relativ einfaches Verfahren wurde 2006 von BONACORSO entwickelt. Es gelang die Darstellung des Grundgerüsts unter relativ milden Bedingungen, indem 2-Aminopyridin (**23**) mit verschiedenen β -Alkoxyvinyltrichlormethylketonen **29a** in Ethanol unter Rückflussbedingungen zur Reaktion gebracht wurden. Die Ausbeuten betrugen selten mehr als 70%, aber es konnte eine Vielzahl spannender Strukturen dargestellt werden. Weiterhin war diese Methode die bislang ressourcenschonendste, die entwickelt wurde (s. Schema 29).^[60]



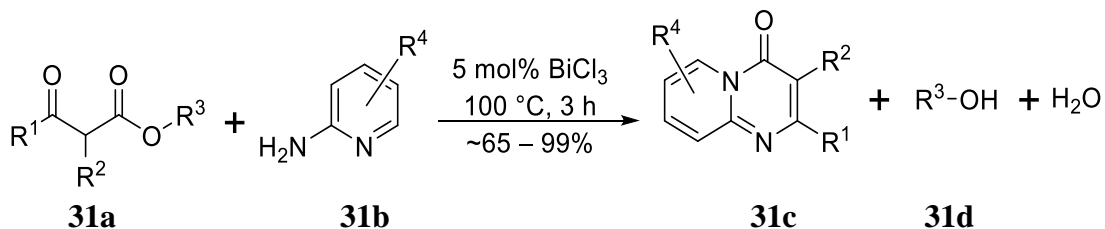
Schema 29: Ressourcenschonende Darstellung von Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinen nach BONACORSO.^[60]

Einen ähnlichen Ansatz mit der Umsetzung von Vinylketonen verfolgte WU 2013. Zusätzlich gelang die Einführung eines Kupferkatalysators, der sich mit Hilfe von Luftsauerstoff regeneriert. Die Ausbeuten betrugen stets über 80% und es konnten Nitro-, Methoxy- oder Alkylreste in das System eingeführt werden. Die Reaktion tolerierte auch Methyl- oder Halogensubstituenten der 2-Aminopyridine **30b**. WU stellte damit eine Methode vor, die hohe Ausbeuten unter milden Bedingungen ermöglicht, und beschrieb die Synthese einer großen Bandbreite von Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinen **30c** (s. Schema 30).^[61]



Schema 30: Darstellung von Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinen nach WU.^[61]

Ein anderer Ansatz mit Bismut(III)-chlorid als Katalysator stellte JAENICKE vor. Trotz des Einsatzes des Katalysators wird die Methode vor allem auf Grund der Verwendung einfacher Edukte bei gleichzeitiger Erzeugung kommerzialisierbarer Nebenprodukte als „Green Chemistry“ diskutiert. Es werden zwar hohe Temperaturen benötigt, doch mit diesen gelangen Ausbeuten bis zu 99%.



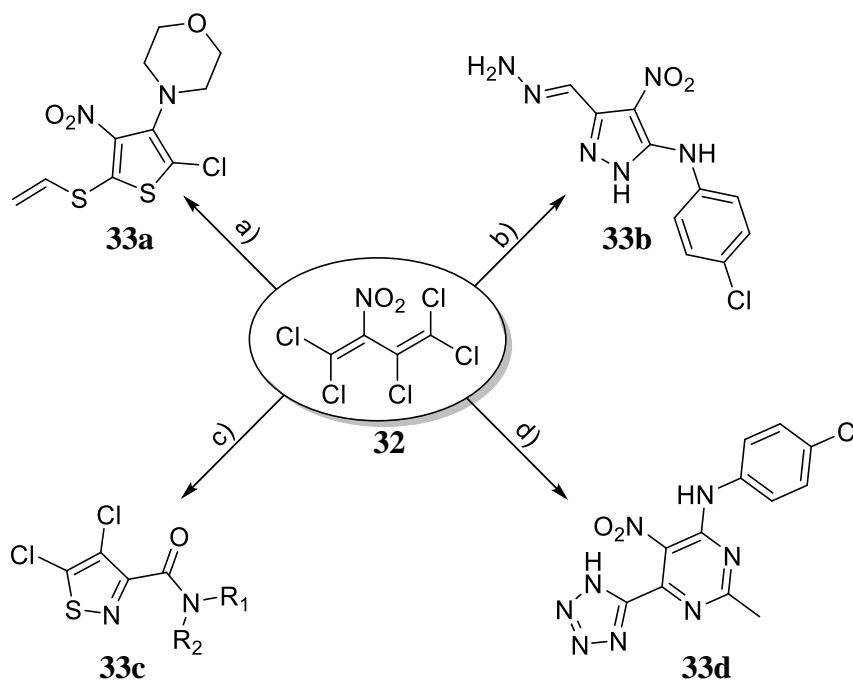
Schema 31: Modernste Darstellungsmethode von Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinen nach JAENICKE.^[62]

Der Katalysator Bismut(III)-chlorid aktiviert als Lewisäure eines der Carbonylkohlenstoffatome des β -Oxoesters **31a**. Es folgt ein nukleophiler Angriff eines 2-Aminopyridins **31b** unter Eliminierung von Chlorwasserstoff. Der Ringschluss gelingt unter Eliminierung eines Alkohols **31d**. Durch eine intelligente Wahl des Restes können Methanol oder Ethanol als sinnvolle Nebenprodukte entstehen. Abschließend bildet sich

unter Eliminierung von Chlorwasserstoff das Pyrido[1,2-*a*]pyrimidin **31c**. Die Regeneration des Katalysators aus dem sich bildenden Bismutoxychlorid gelingt durch Reaktion mit dem β -Oxoester **31a** und dem entstandenen Chlorwasserstoff, sodass als weiteres Nebenprodukt nur Wasser entsteht (s. Schema 31).^[62]

1.6 Chemie des PCNiBs (32)

Eine immer größere Rolle in der molekularen Bausteinchemie spielen nitrosubstituierte Polyhalogen-1,3-butadiene, die als Ausgangsstoffe für eine große Bandbreite an heterocyclischen Verbindungen dienen können.^[63] Aus dieser Bausteingruppe sticht das 1,1,3,4,4-Pentachlor-2-nitrobutadien (**32**, PCNiB) hervor, da eine Vielzahl organischer Stickstoff- und Schwefelverbindungen mit Hilfe von **32** dargestellt werden kann. Als Beispiele sind hier hochsubstituierte Thiophene (**33a**), 1*H*-Pyrazole (**33b**), Pyrimidine (**33d**) und Thiazole (**33c**) zu nennen (s. Schema 32).^{[64] [65] [66] [67]}

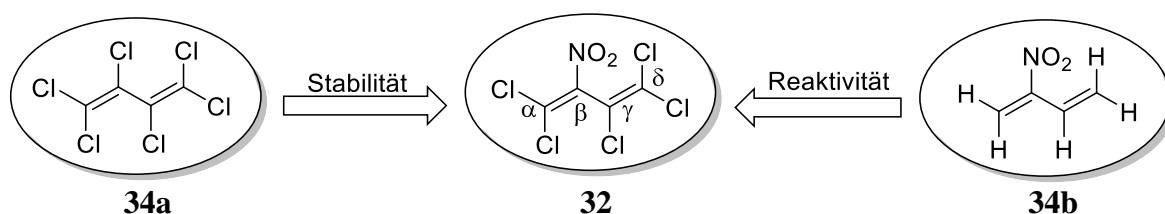


Reaktionsbedingungen: (a) i: Ethandithiol, Ausb.: 92%; ii: Morpholin, (EtOH), 65 °C, Ausb.: 80%; iii: NaOH, (H₂O, DMSO), 0 °C, Ausb.: 85%; (b) i: Ethylthioglykolat, Ausb.: 67%; ii: 4-Chloranilin, (MeOH), 0 – 20 °C, Ausb.: 60%; iii: Hydrazinhydrat, (MeOH), 0 °C, Ausb.: 64%; (c) i: S₈, 195 – 205 °C, Ausb.: 55%; ii: konz. HNO₃, 0 – 15 °C, Ausb.: 90%; iii: Thionylchlorid, Rückfluss, Ausb.: 93%; iv: Amin, K₂CO₃, (THF), Ausb.: 64%; (d) i: 1*H*-Benzotriazol, (THF), Ausb.: 68%; ii: 4-Chloranilin, (MeOH), Ausb.: 57%; iii: Acetamidinhydrochlorid, NaH, (DMSO), Ausb.: 85%; iv: NaN₃, (DMF), 0 °C, Ausb.: 85%.

Schema 32: PCNiB (**32**) als Synthesebaustein für unterschiedliche Heterocyclen. ^{[64,65] [66] [67]}

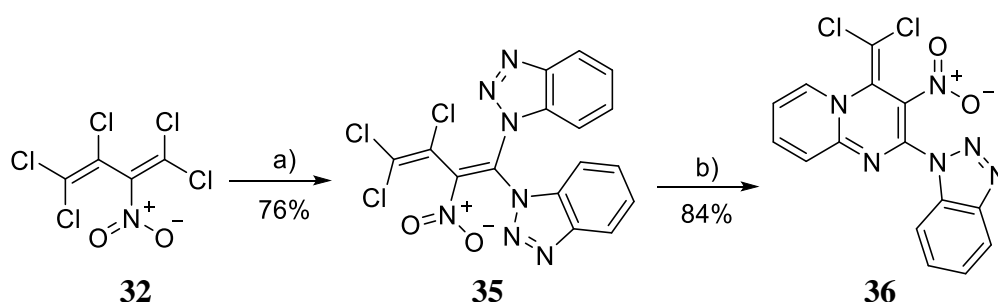
Die Besonderheit des PCNiBs (**32**), die es zu einem idealen Grundbaustein für chemische Synthesen macht, ist seine gestufte Reaktivität. Sie rührt aus einer Zusammensetzung unterschiedlicher Eigenschaften her. **32** verbindet die Stabilität von Hexachlorbutadien (**34a**) mit der Reaktivität des 2-Nitrobutadiens (**34b**). Dabei ist Hexachlorbutadien (**34a**) als symmetrisch persubstituiertes Chloralken recht reaktionsträge. Das sehr reaktive 2-Nitrobutadien (**34b**) ist hingegen zu empfindlich, sodass PCNiB (**32**) als Hybrid beider

Stoffe einen idealen Synthesebaustein darstellt. Durch die β -Substitution übt die Nitrogruppe auf die α -, γ - und δ -Position einen unterschiedlich starken Elektronenzug aus. Dies hat zur Folge, dass nukleophile Angriffe bevorzugt in der α -Position stattfinden, erst danach in der γ - und dann in der δ -Position. Dies ermöglicht einen selektiven Aufbau unterschiedlichster Molekül- und Ringgrößen. Die gestufte Reaktivität konnte auch von KABERDIN durch quantenmechanische Berechnungen weiter untermauert werden (s. Schema 33).^[68]



Schema 33: Die gestufte Reaktivität von PCNiB (32).

Die Stabilität von PCNiB (32) gegenüber nukleophilen Lösungsmitteln kann durch eine Substitution mit 1H-Benzotriazol (26) zum Bisbenzotriazolylbutadienderivat 35 weiter verbessert werden. Mit dem Benzotriazolylrest als einer sehr guten Abgangsgruppe wird die Selektivität gegenüber S_N Vin-Reaktionen erhöht. KATRITZKY konnte die breite Einsatzmöglichkeit dieser Abgangsgruppe für die Synthese von Aminen, Amiden, Peptiden uvm. zeigen.^[69] Ebenfalls gelang mit Hilfe von 1H-Benzotriazol (26) die Synthese heterocyclischer Systeme.^[70] Die Synthese und Umsetzung aktivierter Carbonsäuren mit Hilfe von 1H-Benzotriazol (26) zur Modifizierung von Holzoberflächen wurde von KAUFMANN *et al.* untersucht.^[71] 1H-Benzotriazol (26) substituiert leicht ein Halogen, kann gleichzeitig als Base wirken und bildet stabile Produkte, welche in Folgeschritten weiter umgesetzt werden können. Dabei dient 1H-Benzotriazol (26) als gute Abgangsgruppe.



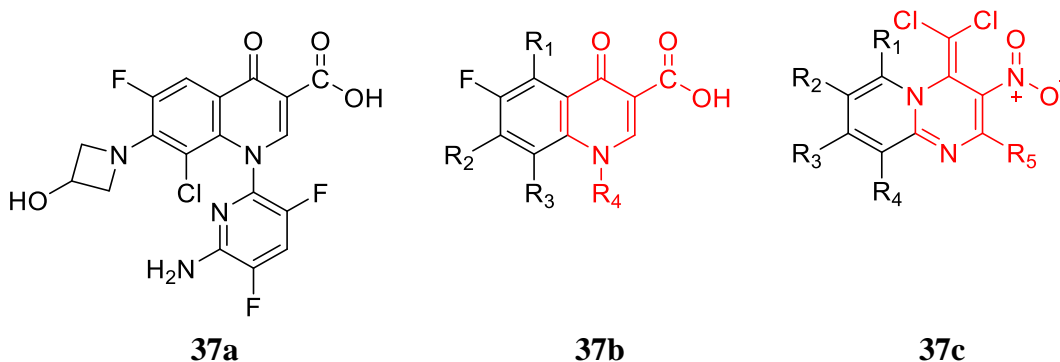
Reaktionsbedingungen: (a) 4 Äq. 1H-Benzotriazol, (THF), 20 °C (24 h), Rückfluss (5 h); (b) 3 Äq. 2-Aminopyridin, (THF), 20 °C (8 h).

Schema 34: Darstellung des 2-(Benzotriazolyl)-3-nitro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidins 36 nach KAUFMANN und ZAPOL'SKII.^[65]

Durch die Wahl des Bisbenzotriazolylbutadiens 35 als Ausgangsstoff für die Umsetzung mit 2-Aminopyridin (23) gelang KAUFMANN und ZAPOL'SKII ebenfalls ein neuer Zugang zu Pyrido[1,2-a]pyrimidinen wie 36.

Bisher kamen vor allem sehr reaktive Zwischenstufen, Carbonsäuren oder Keto-Verbindungen in Kombination mit Aminopyridinen zur Darstellung von Pyrido[1,2-*a*]-pyrimidinen zum Einsatz. In der von KAUFMANN und ZAPOL'SKII entwickelten Synthese verläuft hingegen die Reaktion bei Raumtemperatur, benötigt keinen weiteren Katalysator, ist in einem wenig toxischen Lösungsmittel durchzuführen und erzielt hohe Ausbeuten eines Derivates, das sich für individuelle Folgereaktionen gut eignet. Damit ist diese Click-Chemie Reaktion ein sehr effizienter, ressourcenschonender und synthetisch neuer Weg für die Darstellung von Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinen (s. Schema 34).^{[65] [72]}

Die Grundstruktur des 2019 von der European Medicines Agency (EMA) und dem Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) zur Zulassung empfohlenen Reserveantibiotikums Delafloxacin **37a** aus der Klasse der Fluorchinolone zeigt eine gewisse strukturelle Ähnlichkeit mit dem dargestellten Pyrimidin **36** (s. Schema 34 und Schema 35).^[73] Die entscheidenden Bausteine der antibiotisch wirksamen Chinolone sind das spezifisch substituierte Ringstickstoffatom, die Carbonsäuregruppe, die Carbonyleinheit sowie ein Fluorsubstituent und eine tert. Aminogruppe in 7-Position.



Schema 35: Das neu entwickelte Antibiotikum Delafloxacin **37a**, die Grundstruktur der Fluorchinolone **37b** und der Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine **37c** dieser Arbeit.

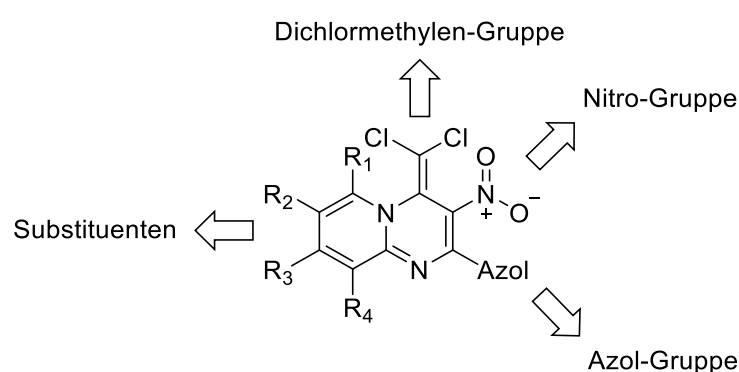
Das Pyrido[1,2-*a*]pyrimidin **36** weist bereits an derselben Position wie die Chinolone ein Stickstoffatom auf. Weiterhin kann die ebenfalls polare Nitrogruppe mit der Carbonsäuregruppe an derselben Position sowie die Carbonylgruppe mit der Dichlormethylengruppe verglichen werden. Die Einführung eines Fluorsubstituenten in 7-Position des Pyridinrings von **36** würde die Ähnlichkeit noch erhöhen. Die Klasse der Chinolone zeigt damit eine strukturelle Ähnlichkeit mit den Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinen auf, deren antibiotische Wirkung zu prüfen wäre.

Die Geschichte der Chinolone zeigt deutlich, dass bereits kleine Modifikationen eines Moleküls zu drastischen Verbesserungen der Bioaktivität führen können. Die ersten 1962 entdeckten Chinolone wiesen nur eine schwache antibiotische Wirkung auf.^[74] Erst die

Einfuhr eines Fluorsubstituenten in das System führte zu den wesentlich potenteren Fluorchinolonen und dem 1979 patentierten ersten erfolgreichen Breitbandantibiotikum Norfloxacin.^[75] Das anschließend eröffnete Fluorchinolonprogramm der BAYER AG führte 1983 durch leichte Modifizierungen des Norfloxacins zur Struktur des Ciprofloxacins durch Austausch der Ethylgruppe durch die Cyclopropylgruppe.^[76] Diese geringe Änderung erhöhte das Wirkpotential um das bis zu 10-fache.^[77] Ciprofloxacin wirkt sowohl gegenüber Gram-negativen, Gram-positiven Bakterienstämme und *M. tuberculosis*. Die Fluorchinolone sind auf Grund ihrer hohen Potenz, des breiten Wirkspektrums, der guten Bioverfügbarkeit und der im Vergleich geringen Menge an Nebenwirkungen daher bewährte Antibiotika.^[78]

2 Zielsetzung

Die von KAUFMANN und ZAPOL'SKII entdeckte Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinsynthese ermöglicht, ausgehend vom Synthesebaustein PCNiB (**32**), in zwei Syntheseschritten einen effizienten Zugang zur Wirkstoffklasse der Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine. Es war geplant, den Cyclisierungsschritt auf seine Möglichkeiten und Grenzen zu untersuchen, um eine möglichst große Vielfalt an Substituenten am Pyridinring zu ermöglichen. Das Substitutionsmuster des Pyridinrings wird durch die Wahl des entsprechenden Aminopyridins vor den weiteren möglichen Modifizierungen bestimmt.



Schema 36: Synthetische Schlüsselpunkte zur Modifizierung des Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinsystems.

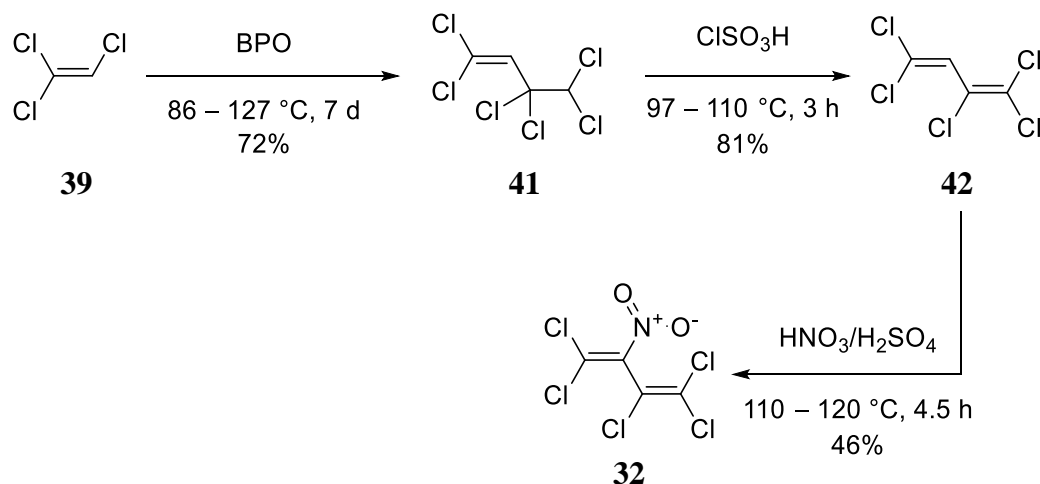
Die durch das Azol und die vinyliche Nitrogruppe aktivierte 2-Position des Pyrido[1,2-*a*]pyrimidins bietet die Möglichkeit, durch nukleophile Substitution modifiziert zu werden. Die Nitrogruppe in Nachbarposition sollte durch eine stufenweise Reduktion zum primären Amin als weiterer synthetischer Angriffspunkt am Grundgerüst etabliert werden. Abschließend sollten weitere selektive Modifizierungsreaktionen an der Dichlormethylen-Gruppe und am Pyridinring entwickelt werden.

Alle Modifizierungsreaktionen sollten im Hinblick auf eine mögliche Steigerung der biologischen Aktivität der Verbindungen evaluiert werden. Dabei sollten Reaktionen favorisiert werden, die bereits in der Vergangenheit zu Strukturelementen führten, die eine deutliche Steigerung der Bioaktivität bewirkten. Hier sind als Beispiele Methylierungsreaktionen oder Oxidationsreaktion zu nennen.^[79,80] Der Aufbau des Systems sollte sich an bereits als wirkungsvoll identifizierten Strukturen und Strukturelementen orientieren. Für den Aufbau eines antibiotischen Wirkstoffprofils ist eine Anlehnung an die Erkenntnisse aus der Chinolonchemie sinnvoll. Für weitere biologische Aktivitäten sollten bereits etablierte Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine wie Risperidon (**13**), Pemirolast (**38**) oder Strukturen der aktuellen Forschung Anknüpfungspunkte bieten.

3 Diskussion der Ergebnisse

3.1 Synthese von 1,1,3,4,4-Pentachlor-2-nitrobutadien (**32**, PCNiB)

Die Synthese des Grundbausteins 1,1,3,4,4-Pentachlor-2-nitrobutadien (**32**, PCNiB) wurde erstmals 1976 von KABERDIN und OL'DEKOP beschrieben.^[81] **32** ist ein vielfältiger Synthesegrundbaustein und dient als Fundament zur Darstellung von 3-Nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidinen. In dieser Arbeit wurde zur Darstellung von PCNiB auf eine bereits durch KAUFMANN und ZAPOL'SKII teilloptimierte Syntheseroute zurückgegriffen.^[82] Trichlorethylen (**39**, TCE) dient als preiswerter Ausgangsstoff und wird mit Hilfe von Benzoylperoxid (**40**, BPO) radikalisch zum Hexachlorbuten **41** dimerisiert. Die radikalische Kettenreaktion führt zu oligomeren Nebenprodukten, von denen das Produkt durch Destillation entfernt wird.^[83] Die Ausbeute beträgt 72% bezogen auf den Umsatz. **41** wird durch gestaffelte Zugabe katalytischer Mengen Chlorsulfonsäure zum 1,1,2,4,4-Pentachlorbuta-1,3-dien (**42**) mit einer guten Ausbeute von 81% umgesetzt. Das entstehende Chlorwasserstoffgas wird zur Neutralisation in eine gekühlte Natriumcarbonatlösung eingeleitet. Die elektrophile Substitutionsreaktion zum Zielprodukt **32** erfolgt im letzten Schritt mit Nitriersäure.^[81] Die Ausbeute dieser Reaktion ist durch die bei der Oxidation entstehenden Nebenprodukte auf 50% begrenzt und gelang mit 46%.^[80]

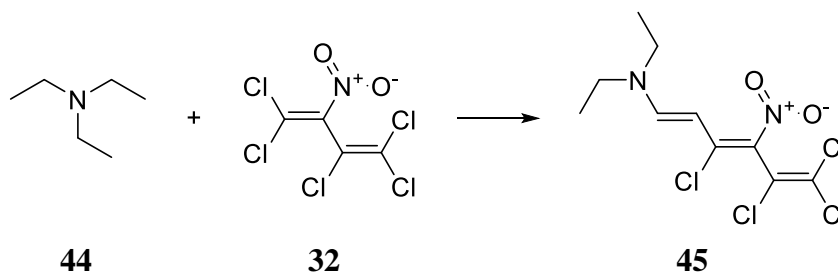


Schema 37: Darstellung des Synthesegrundbausteins PCNiB (**32**).

Die guten Ausbeuten erlauben eine Darstellung im Hundertgrammmaßstab. Die darstellbare Stoffmenge wird durch den letzten Schritt sicherheitstechnisch beschränkt.

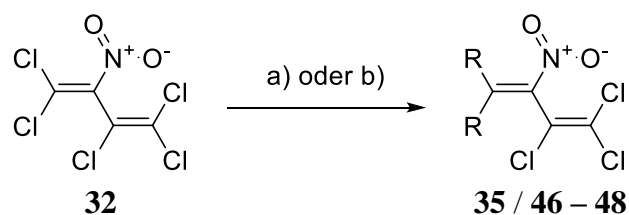
3.2 Erhöhung der Selektivität des Nitrobutadiens **32** durch Azolierung

Das PCNiB (**32**) lässt sich dank seiner hohen Reaktivität leicht mit Nukleophilen bis hin zu komplexen Heterocyclen umsetzen. Für die Darstellung einiger Heterocyclen ist **32** aber zu reaktiv. Dies ist bei der Umsetzung mit primären Aminen ersichtlich, die immer zu einer 1,1-Disubstitution führt.^[84] Ebenfalls ist **32** nicht in Lösungsmitteln wie Alkoholen, DMSO oder DMF stabil.^[85] Deswegen wird es mit Azolen in Derivate überführt, die eine höher selektive Reaktivität aufweisen, da sich Azoylsubstituenten ebenfalls wie das Chloridion als Abgangsgruppe eignen und damit nukleophile Folgereaktionen ermöglichen. Eines der am häufigsten verwendeten Azole ist das 1*H*-Benzotriazol (**26**), das ebenfalls in der Peptidchemie zur Darstellung aktivierter Carbonsäuren genutzt wird.^[86] Aber auch andere Azole, wie z.B. das 1,2,4-Triazol (**43**) sind nicht nur aus chemisch-synthetischer Sicht von Bedeutung. Das Triazol **43** erhöht die Bioaktivität verschiedener Substanzen und ist der Schlüsselbaustein der Triazol-Fungizide.^[87] Die Synthese von 1,1-Bis-(1*H*-benzotriazolyl)-2-nitro-3,4,4-trichlorbuta-1,3-dien (**35**) wurde bislang mit einer Ausbeute von 76% von KAUFMANN publiziert.^[65] Die Reaktion verläuft über einen tetraedrischen Übergangszustand und wird mechanistisch als nukleophile vinyliche Substitutionsreaktion beschrieben.^[88] Die Verlängerung der Reaktionszeit bei Raumtemperatur um 48 h auf 72 h sowie das abschließende Rühren für 4 h bei 60 °C führten zu einer Erhöhung der Ausbeute auf 98 – 100%. Auch mit anderen Azolen gelang die in Schema 39 gezeigte Reaktion in hohen Ausbeuten (s. Tabelle 1). Obwohl in allen Fällen das 1*H*-Derivat der Azole als Edukt verwendet wurde, entstand im Fall des Indazolderivats das 2*H*-Produkt **46**.^[89] Dies konnte mit Hilfe des Tieffeldshifts (10 ppm) der ¹³C-NMR-Signale der Kohlenstoffatome C3 und C7a bewiesen werden. Das Bistriazol **48** erwies sich bei Raumtemperatur sowie in Alkoholen als instabil. Aus diesem Grund musste die Aufreinigung optimiert und der Feststoff umgehend bei -20 °C gelagert werden. Die Azole dienen während der Reaktion auch als Stickstoffbasen, weshalb sie im einfach molaren Überschuss (2:1) zum Abfangen des entstehenden Chlorwasserstoffs zugegeben wurden.



Schema 38: Beispiel für die Umsetzung von **32** mit tertiären Aminen.^[90]

Das zusätzliche Äquivalent konnte nicht durch den Einsatz tertiärer Ethylamine als Basen ersetzt werden, da diese wie z.B. Triethylamin (**44**) ebenfalls Reaktionen mit **32** zum Hexatrien **45** eingehen (s. Schema 38).^[90] Auch der Einsatz schwacher anorganischer Basen wie z.B. Natriumcarbonat führte nicht zum Erfolg. Die Azole können aber aus den entstandenen Hydrochloriden durch eine Reaktion mit Natriumhydroxid zu einem Großteil (60 – 70%) zurückgewonnen werden, was einen positiven Effekt auf die Ökonomie der Reaktion hat. Alle Bisazole wurden im Multigrammmaßstab dargestellt.

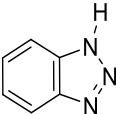
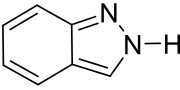
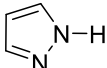
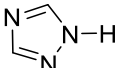


(a) 4.1 Äq. R-H, THF, 3 d Rt., 6 h Rf.;

(b) 4.1 Äq. R-H, Et₂O, 1 d 0 °C – Rt.

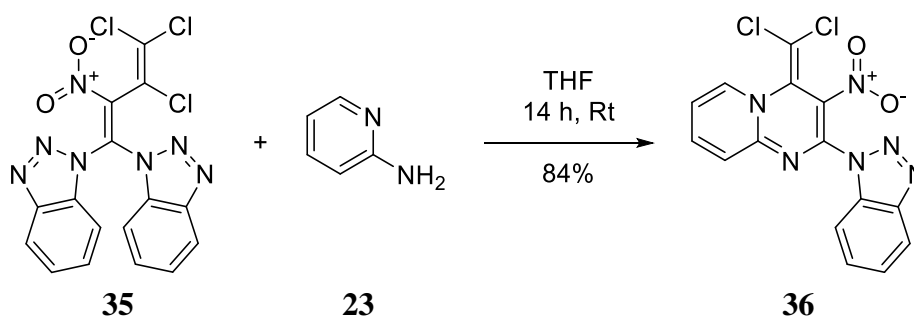
Schema 39: Darstellung der Bisazolderivate **35 / 46 – 48** aus PCNiB (**32**).

Tabelle 1: Ergebnisse der Substitution von **32** mit unterschiedlichen Azolen entsprechend Schema 39.

Azol (R-H)	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]
	a)	35	98 – 100
	b)	46	91
	b)	47	92
	b)	48	95

3.3 Synthese von 3-Nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidinen

Die Darstellung von 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**36**) aus dem Bisbenzotriazolylderivat **35** mit 2-Aminopyridin (**23**) in THF wurde 2012 von KAUFMANN und ZAPOL'SKII mit einer Ausbeute von 84% publiziert.^[65] Die Reaktion lieferte im Vergleich zur Literatur gute Ausbeuten unter milden Bedingungen. Da die Reaktion zu Beginn nicht reproduzierbar war, wurde sie eingehend untersucht und optimiert (s. Schema 40).



Schema 40: Darstellung des Pyrido[1,2-*a*]pyrimidins **36** aus **35** und **23**.

Zunächst konnte durch die Verwendung von kaltem Methanol (-20 °C) und neutralem statt saurem Wasser der Verlust des Produktes beim Waschvorgang deutlich verringert werden. Weiterhin wurde die Ausbeute durch den Einsatz eines Eisbades bei der Zugabe des 2-Aminopyridins (**23**) zur Lösung aus Bisbenzotriazol **35** in THF erhöht. Auch der Verzicht auf das 40 °C warme Wasserbad beim Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer während der Aufarbeitung erhöhte die Ausbeute durch Vermeidung von Zersetzung. Zum Schluss gelang die Reaktion durch das Arbeiten unter inerten Bedingungen mit trockenem THF als Lösungsmittel mit einer Ausbeute von 95%.

Die Reaktion wurde bislang mit drei Äquivalenten 2-Aminopyridin (**23**) durchgeführt. Die weiteren Äquivalente dienten zur Neutralisation des entstehenden Äquivalents Chlorwasserstoffs und zur Beschleunigung der Reaktion. Mit den neuen Bedingungen und einer Reduktion auf zwei Äquivalente **23** wurde eine Ausbeute von 98% erreicht. Der Ersatz eines weiteren Äquivalentes des Aminopyridins **23** gelang nicht. Die tertiären Amine Triethylamin (**44**) und Diisopropylethylamin (**49**) gingen selbst eine Reaktion mit dem Bisbenzotriazol **35** ein, wobei das entstandene Produkt auf Grund vermuteter Instabilität nicht sauber isoliert werden konnte. Auch bei verzögerter Zugabe der tertiären Amine konnten nur Ausbeuten im Bereich von 40% erreicht werden. Ähnliches zeigte sich beim Einsatz von DBU (34%) oder anorganischen Basen wie Natrium- und Kaliumcarbonat (39% bzw. 40%). 2-Aminopyridin (**23**) stellt sich somit als wirkungsvollste Base für diese

Reaktion zum Abfangen des Chlorwasserstoffs heraus. Dies verwundert vor dem Hintergrund, dass 2-Aminopyridin (**23**) einen pKs Wert in Wasser von 6.86 bei 20 °C hat, aber alle anderen eingesetzten Basen einen deutlich höheren Wert aufweisen.^[91] Vermutlich stören diese Basen durch ihre erhöhte Basizität die Reaktion oder bewirken als Nukleophile Nebenreaktionen, die die Ausbeute deutlich mindern. Das 1*H*-Benzotriazol (**26**) besitzt einen pKs Wert in Wasser von 8.38 bei 25 °C, ist aber als zusätzliche Base für die Reaktion ebenfalls ungeeignet, da durch Einsatz des von **26** nur eine Ausbeute von 38% erreicht werden konnte.^[92]

Die Kinetik der Reaktion wurde ebenfalls untersucht. Dafür wurde bei einer Ansatzgröße von 0.5 g die Reaktion nach unterschiedlichen Zeitpunkten abgebrochen und standardisiert aufgearbeitet. Auf dieser Grundlage ergab sich ein exponentieller Anstieg der Ausbeute. Es wurde bereits nach 30 min eine Ausbeute von 33% beobachtet, während es 10 h für eine Ausbeute von 88% und weitere 8 h für eine Ausbeute von 98% benötigte (s. Diagramm 1).

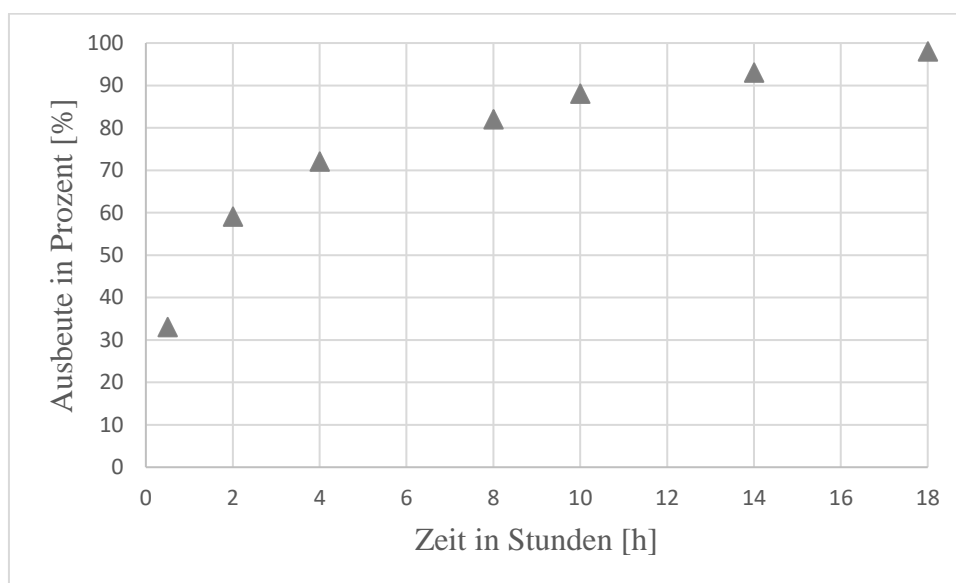


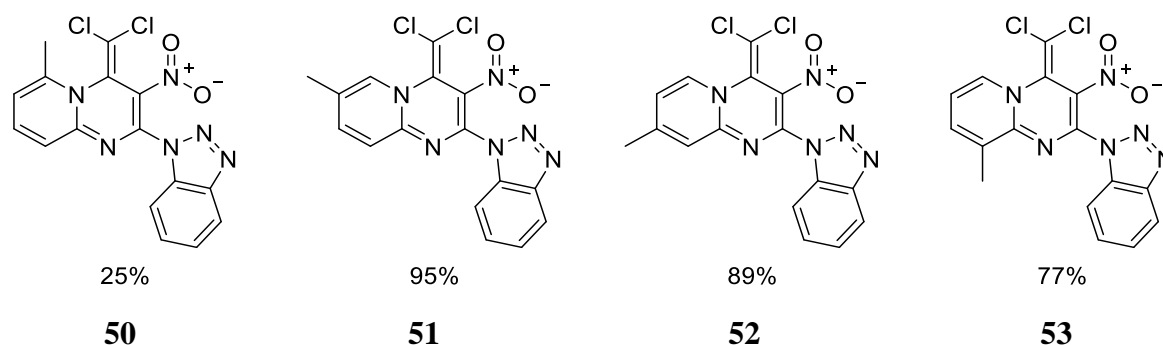
Diagramm 1: Verlauf der Ausbeute der Ringschlussreaktion von **35** zu **36** mit 2-Aminopyridin (**23**) über die Zeit.

Eine ähnliche Beobachtung konnte in einem NMR-Experiment gemacht werden, bei der das Protonenspektrum nach unterschiedlichen Zeiten gemessen wurde. Dabei konnten keine Signale eines Zwischenproduktes festgestellt werden. Die Zunahme der Ausbeute konnte aber in einem vergleichbaren Verhältnis auch NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden.

Die Untersuchungen der Lösungsmittelabhängigkeit der Reaktion wurden in getrockneten Lösungsmitteln unter Inertgas bei ansonsten gleichen Reaktionsbedingungen durchgeführt. THF stellte sich hierbei weiterhin als bestes Lösungsmittel mit einer Ausbeute an **36** von

98% heraus. Mit Diethylether konnte eine Ausbeute von 90% sowie mit 1,4-Dioxan von 92% erreicht werden. Die Ausbeute sank bei der Verwendung von Dichlormethan auf 81% und bei DMF auf 85%. Weiterhin fand die Reaktion in den Lösungsmitteln Toluol und Hexan nicht statt, was in Zusammenhang mit der Unlöslichkeit des Bisbenzotriazols **35** steht.

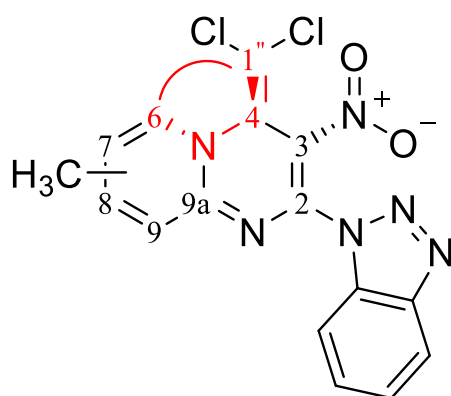
Der sterische Anspruch der Ringschlussreaktion wurde durch den Einsatz verschiedener methylsubstituierter Aminopyridine untersucht (s. Schema 41). Auf diese Weise konnte auch die Zugänglichkeit des Pyridinrings für Substitutionsreaktionen betrachtet werden.



Schema 41: Die mit Methylgruppen unterschiedlich substituierten Pyrido[1,2-a]pyrimidine **50** – **53**.

Es zeigte sich eine Abhängigkeit der Ausbeute von der Position des Substituenten. Eine Substitution der C7 und C8 Position der Verbindungen **51** und **52** haben keine wesentliche Auswirkung auf die Ausbeute der Reaktion. Die Substitution in C6 Position bei Verbindung **50** führte hingegen zu einer deutlichen Einbuße der Ausbeute (25%) bei gleichzeitiger Erhöhung der Reaktionszeit.

Tabelle 2: Diederwinkel in Zusammenhang zur Ausbeute der Verbindungen **50** – **53**.



Verbindung	Diederwinkel	Ausbeute
50	62.9 °	25%
51	49.6 °	95%
52	38.7 °	89%
53	1.6 °	77%

Schema 42: Diederwinkel der Verbindungen **50** – **53**.

Die Verbindungen aus Schema 41 wurden quantenchemisch mit Jaguar 9.1 und dem Basissatz LACVP**+ PBE0 berechnet und der Diederwinkel (C1–C4–N5–C6) der Verbindungen bestimmt (s. Tabelle 2). Der Diederwinkel kann bereits ab 49.6 ° zu groß sein bzw. ist sicher ab 62.9 ° zu groß und lässt die Ausbeute der Reaktion durch die Zunahme der

sterischen Hinderung entsprechend abfallen. Gleichzeitig ist die Ausbeute der Verbindung **53** trotz des geringen Diederwinkels von 1.6° auf 77% gesunken. Dies kann mit einer Zunahme der Löslichkeit des Produktes und entsprechenden Verlusten bei der Aufarbeitung zusammenhängen.

Das Pyrido[1,2-*a*]pyrimidin **51** zeigte eine erhöhte Kristallinität und konnte als oranger Einkristall aus DMSO für eine Röntgenstrukturanalyse isoliert werden (s. Abbildung 1). Der Diederwinkel (C1''-C4-N5-C6) der Struktur beträgt 48.8° und passt damit gut mit dem berechneten Winkel von 49.6° überein (s. Tabelle 2). Dies bestätigt die Güte der berechneten Strukturen und die daraus erhaltenden Diederwinkel.

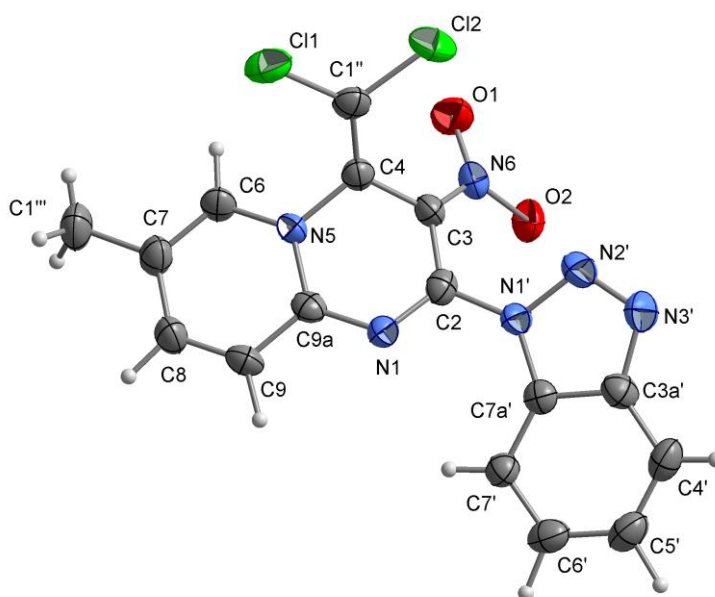
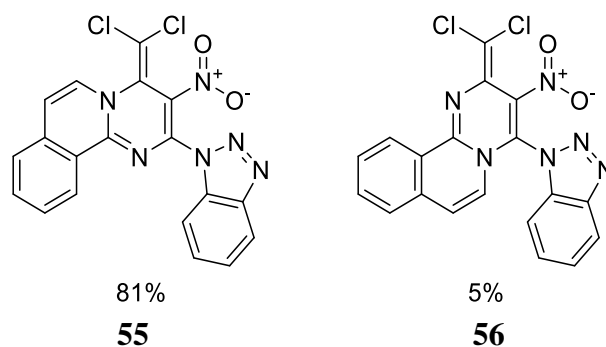


Abbildung 1: Kristallstruktur von 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-7-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**51**).

Der Einsatz des sterisch anspruchsvollen 1-Aminoisochinolins (**54**) führte unter den bekannten Bedingungen zur Darstellung eines Nebenproduktes. Zusätzlich zum 4*H*-Pyrimido[2,1-*a*]isochinolin **55** wurde durch säulenchromatographische Aufarbeitung das 2*H*-Pyrimido[2,1-*a*]isochinolin **56** mit einer Ausbeute von 5% isoliert (s. Schema 43). Damit konnte gezeigt werden, dass durch den Einsatz sterisch anspruchsvoller Amine ein anderer Reaktionsmechanismus abläuft. Statt des zu erwartenden direkten Angriffs der Aminofunktion von **54** auf die 1-Position des Bisbenzotriazols **35** wird die 3-Position des Butadiens **35** angegriffen. Die Substitution an der 1-Position geschieht durch das Stickstoffatom des Ringes. Eine ähnliche Beobachtung machte STORM bei der Synthese von 5-(1*H*-Benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-yl)-7-(dichlormethylen)-6-nitro-7*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin aus **35** mit 2-Aminothiazol.^[93]

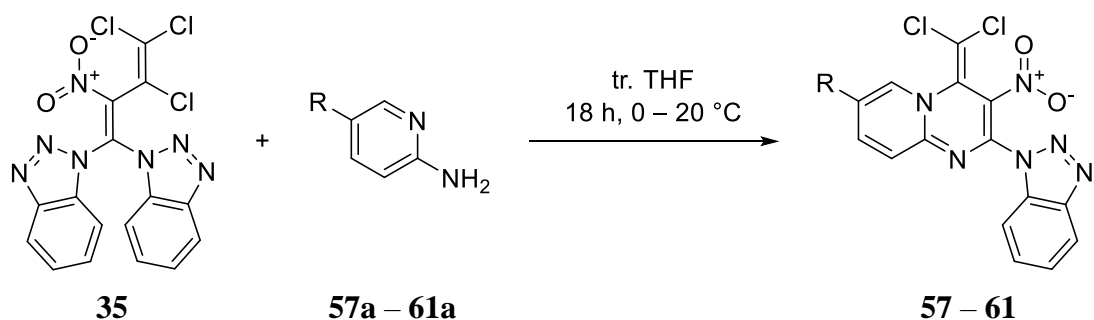


Schema 43: Das 4*H*-Pyrimido[1,2-*a*]isochinolin **55** und das 2*H*-Pyrimido[1,2-*a*]isochinolin **56**.

Die Halogenide dienen als funktionelle Gruppe in der organischen Chemie, sowohl als Abgangsgruppe für Kupplungs- und Substitutionsreaktionen, oder werden zur Erhöhung der Bioaktivität genutzt. Eine Kohlenstoff-Fluorbindung steigert oftmals die Lipophilie einer Substanz, was eine Erhöhung der Zellmembranpermeabilität bewirkt und somit vorteilhaft für eine bioaktive Wirkung ist. Weiterhin sind Enzyme durch den ähnlichen van-der-Waals-Radius des Fluoratoms von 1.47 Å im Vergleich zum Wasserstoffatom mit 1.20 Å nicht in der Lage diese zu unterscheiden. Die Kohlenstoff-Fluorbindung ist jedoch deutlich stabiler als die Kohlenstoff-Wasserstoffbindung. Dadurch wird der oxidative Abbau des potenziellen Wirkstoffs durch Enzyme verlangsamt was wiederum die Wirkzeit der Substanz erhöht. Diese Eigenschaften machen das Fluoratom zu einem wichtigen Substituenten in der Chemie bioaktiver Wirkstoffe.^[94]

Die Halogenide Chlor, Brom und Iod bewirken als aliphatische Substituenten ebenfalls in einem anderen Maße eine Erhöhung der Bioaktivität einer Verbindung. Solche Gruppen sind häufig in cytotoxischen oder cancerogenen Verbindungen zu finden und werden deshalb nur in einem Mindestmaß eingesetzt. Diese Halogenide haben in der organischen Chemie eine große Bedeutung bei übergangsmetallkatalysierten Kupplungsreaktionen, nukleophilen Substitutionsreaktionen und bei Reaktionen mit Carbenen. Sie ermöglichen durch den Aufbau von Kohlenstoff-Kohlenstoff- oder Kohlenstoff-Stickstoffbindungen die Darstellung komplexer Strukturen.^[95]

Aus diesen Gründen wurden für weitere Untersuchungen die Halogenderivate **57** – **61** der Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine unter Inertgasatmosphäre in trockenem THF aus den entsprechenden 2-Aminopyridinen **57a** – **61a** in guten Ausbeuten dargestellt.



Schema 44: Darstellung der in C7-Position substituierten Halogenderivate **57 – 61**.

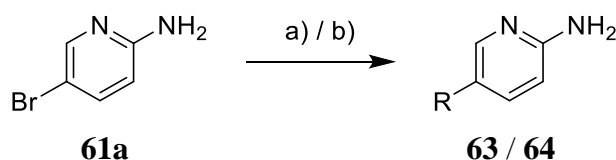
Tabelle 3: Ergebnisse der Darstellung der Halogenderivate **57 – 61** entsprechend

Schema 44.

R	Produkt	Ausbeute	R	Produkt	Ausbeute
F	57	97%	I	58	88%
Cl	59	94%	CF ₃	60	68%
Br	61	89%			

Die Halogenderivate **57 – 61** wurden als Feststoffe isoliert und konnten entweder durch eine Waschroutine oder durch Umkristallisation aus Methanol gereinigt werden. Dadurch, dass die Trifluormethylgruppe die Löslichkeit von **60** in gängigen Lösungsmitteln deutlich erhöhte, waren entsprechende Verluste beim Waschvorgang zu verzeichnen, wodurch die geringere Ausbeute von 68% erklärt wird.

Die Bandbreite der Aminopyridine kann mit Hilfe des Bromderivats **61a** erweitert werden. Zunächst wurde aus 2-Amino-5-brompyridin (**61a**) und Phenylboronsäure (**62**) das 5-Phenylpyridinyl-2-amin (**63**) durch eine SUZUKI-MIYAUURA Kupplungsreaktion unter Einsatz von Standardbedingungen mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) als Katalysator in einer Ausbeute von 91% dargestellt. Die Darstellung des 5-Cyclopropylpyridinyl-2-amins (**64**) gelang jedoch unter den oben genannten Bedingungen nicht. Die Untersuchung der Cyclopropylboronsäure (**65**) durch WALLACE ergab, dass Kupplungen nur mit Tricyclohexylphosphin als Ligand zu vielversprechenden Ergebnissen führen.^[96] Das Aminopyridin **64** wurde unter den neuen Bedingungen in einer Ausbeute von 83% dargestellt (s. Schema 45 und Tabelle 4).

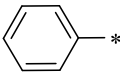



(a) Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), Na₂CO₃, 10:1.5 entg. Dioxan:Wasser, 80 °C, 16 h

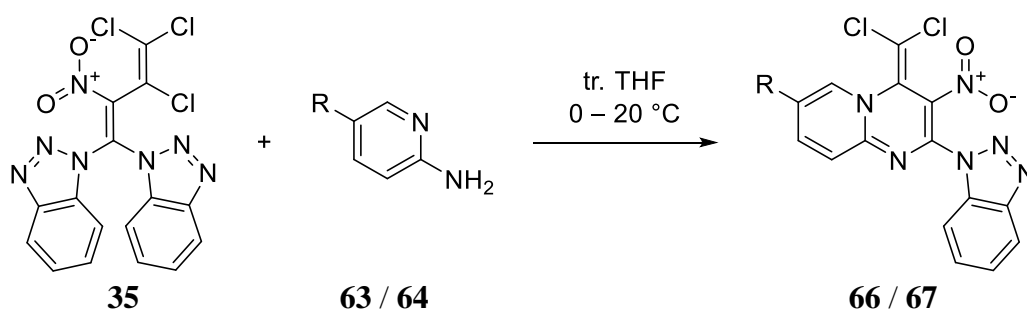
(b) Pd(OAc)₂ (5 mol%), P(Cy)₃ (10 mol%), K₃PO₄, 20:1 entg. Toluol:Wasser, 100 °C, 72 h

Schema 45: Darstellung der Aminopyridine **63 / 64** durch eine SUZUKI-MIYAJURA Kupplungsreaktion.

Tabelle 4: Ergebnisse der Darstellung der Aminopyridine **63 / 64** durch eine SUZUKI-MIYAJURA Kupplungsreaktion.

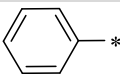

Produkt	R	Bedingungen	Ausbeute
63		(a)	91%
64		(b)	83%

Die Aminopyridine **63 / 64** wurden erfolgreich mit dem Bisbenzotriazol **35** zur Darstellung der Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine **66 / 67** eingesetzt (s. Schema 46). Dabei konnte das Phenylderivat **66** nach 16 h in einer Ausbeute von 85% gewonnen werden. Das Cyclopropylderivat **67** wurde mit einer Ausbeute von 91% bei einer Reaktionszeit von 6 h dargestellt (s. Tabelle 5). Die Löslichkeit des Cyclopropylderivats **67** liegt bei ca. 7 g/L in DMSO und bei unter 1 g/L in Methanol. Damit ist dies die Verbindung mit der schlechtesten Löslichkeit aller untersuchten und dargestellten Verbindungen.



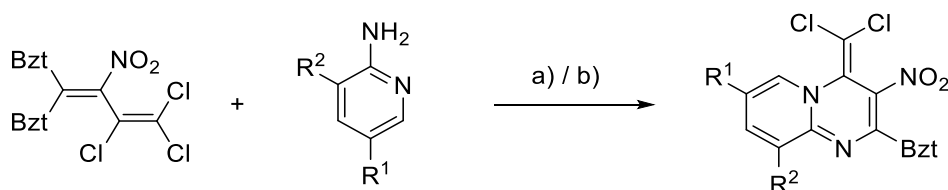
Schema 46: Einsatz der durch eine SUZUKI-MIYAJURA-Kupplung gewonnenen 2-Aminopyridine **63 / 64** sowie Darstellung der entsprechenden Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine **66 / 67**.

Tabelle 5: Ergebnisse des Einsatzes der durch eine SUZUKI-MIYAJURA-Kupplung gewonnenen 2-Aminopyridine **63 / 64** sowie Darstellung der entsprechenden Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine **66 / 67**.

Produkt	R	Bedingungen	Ausbeute
66		(a)	85%
67		(b)	91%

3.3.1 2-Aminopyridine mit elektronenziehenden Gruppen

Eine starke Desaktivierung durch elektronenziehende Gruppen am 2-Aminopyridinring führte dazu, dass die Verbindung keine Reaktion mehr zum Pyrido[1,2-*a*]pyrimidin einging. Dies konnte das erste Mal bei dem Versuch, das entsprechende Pyrido[1,2-*a*]pyrimidin **68** aus 3-Chlor-5-(trifluormethyl)pyridinyl-2-amin darzustellen, beobachtet werden. Die zusätzliche Substitution durch ein Chloratom in der 3-Position im Vergleich zur Darstellung von **60** genügte, damit die Ringschlussreaktion nicht mehr stattfand. Ähnliche Beobachtungen konnten im Laufe der Arbeit mit unterschiedlichen 2-Aminopyridinderivaten festgestellt werden, die durch mesomere oder induktive Effekte zu stark desaktiviert wurden. Aus diesem Grund wurde nach einer Optimierungsmöglichkeit der Reaktion gesucht. Die Nukleophilie des 2-Aminopyridins kann durch Deprotonierung der Aminogruppe erhöht werden. Dies wird in der Literatur durch den Einsatz von Butyllithium in Diethylether erreicht.^[97] Der Einsatz von Lithiumorganylen gestaltete sich aber durch das Vorhandensein einer Nitrogruppe als schwierig. Deshalb wurde Natriumhydrid als Base untersucht.^[98] In Tetrahydrofuran konnten verschiedene 2-Aminopyridine durch Natriumhydrid deprotoniert werden, kenntlich durch ein Aufklaren der zuvor getrübten Lösung sowie durch bathochrome Farbverschiebung des Gemisches. Je elektronenärmer das System vorher war, desto schneller gelang die Deprotonierung bereits bei niedrigen Temperaturen. 2-Aminopyridine, die bereits zuvor ohne weitere Deprotonierung eine Reaktion zum Pyrido[1,2-*a*]pyrimidin eingingen, benötigten mehrere Stunden sowie Siedehitze für eine vollständige Reaktion mit Natriumhydrid. Die deprotonierten 2-Aminopyridine wurden anschließend langsam zu einer auf -10 °C gekühlten Lösung des Bisbenzotriazolderivats **35** in tr. THF gegeben. Auf diese Weise benötigt die Reaktion nur ein Äquivalent des 2-Aminopyridins, welches durch ein Äquivalent Natriumhydrid deprotoniert wurde (s. Schema 47 und Tabelle 6).



- (a) 2.1 Äq. 2-AP, tr. THF, -5 °C – 40 °C, 4 h – 72 h;
 (b) 1.1 Äq. 2-AP, 1.1 Äq. NaH, tr. THF, -10 °C – Rt. 6 h – 24 h.

Schema 47: Vergleich der unterschiedlichen Darstellungsvarianten der Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine.

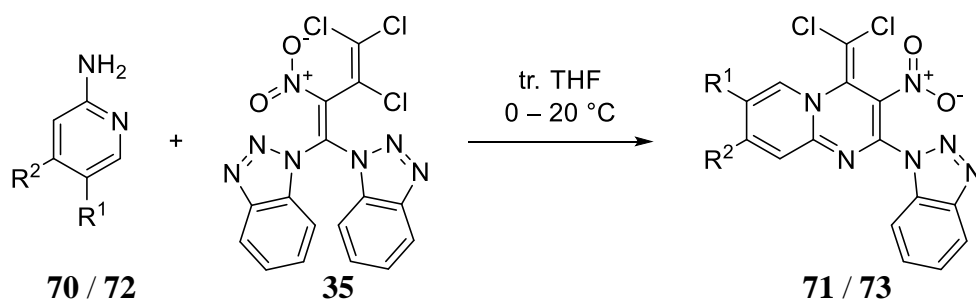
Tabelle 6: Ergebnisse des Vergleichs der unterschiedlichen Darstellungsvarianten der Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine.

Produkt	R ¹	R ²	Ausbeute (Vorschrift: a)	Ausbeute (Vorschrift: b)
36	F _{—*}	H _{—*}	98%	89%
51	H ₃ C _{—*}	H _{—*}	95%	87%
57	F _{—*}	H _{—*}	97%	84%
68	F ₃ C _{—*}	Cl _{—*}	—	68%
69	NC _{—*}	H _{—*}	—	61%

Zunächst wurde die Reaktion bei der Synthese bereits bekannter Strukturen getestet. **36** und **51** konnten unter Einsatz der Natriumhydridmethode (b) mit ähnlich guten Ausbeuten dargestellt werden wie unter Methode (a). Der Vorteil der neuen Methode (b) liegt in der Einsparung eines Äquivalents des Aminopyridins. Dafür steigt aber der präparative Aufwand. Ebenfalls erfordern Aminopyridine, die mit beiden Methoden eine erfolgreiche Synthese versprechen, deutlich mehr Zeit bei der Deprotonierung als elektronenarme Aminopyridine. Mit Hilfe der neuen Methode (b) konnten hingegen auch elektronenarme Aminopyridine zur Reaktion gebracht werden. Die Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine **68** und **69** konnten einzig auf diese Weise dargestellt werden. Die Methode wurde im weiteren Verlauf der Arbeit dann angewendet, wenn die Standardmethode (a) keinen Erfolg erbracht hatte.

3.3.2 Mehrfachnukleophile 2-Aminopyridine

Damit die Löslichkeit der dargestellten Substanzen vor allem bei ihrer Verwendung als bioaktive Wirkstoffe in wässrigen Lösungen hoch ist, wurden 2-Aminopyridine für die Ringschlussreaktion zum Pyrido[1,2-*a*]pyrimidin getestet, die eine polare funktionelle Gruppe besitzen wie z.B. eine Thiol-, Alkohol- oder eine Carbonsäuregruppe. Die Umsetzungen im Fall der Carbonsäuren scheiterten. Auch der Versuch, die Reaktion unter basischen Bedingungen mit Natriumhydrid durchzuführen, führte zu keiner Umsetzung. Aus diesem Grund wurden die Carbonsäuren mit Thionylchlorid im entsprechenden Alkohol unter Rückflussbedingungen *in situ* über das Carbonsäurechlorid zu den Estern **70** / **72** umgesetzt und erneut unter den standardisierten Bedingungen verwendet (s. Schema 48 und Tabelle 7).



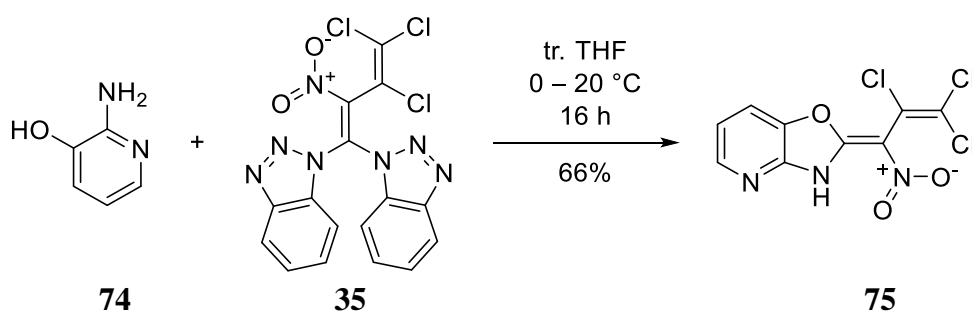
Schema 48: Darstellung der Esterderivate **71** und **73**.

Tabelle 7: Ergebnisse der Darstellung der Esterderivate **71** und **73**.

Edukt	R ¹	R ²	Produkt	Ausbeute
70		H _*	71	88%
72	H _*		73	76%

Die Darstellung des Methylester-substituierten Pyrimidins **71** gelang mit einer guten Ausbeute von 88%. Dagegen musste die Reaktionszeit für den Ethylester **73** auf 48 h erhöht werden und brachte eine Ausbeute von 76%.

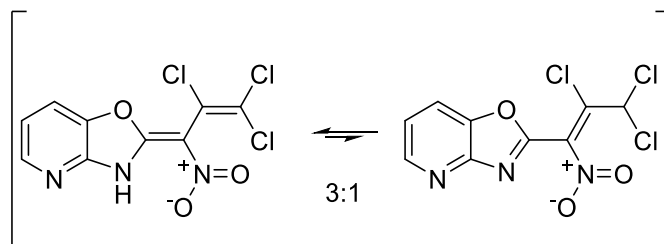
Die Umsetzung des Bisbenzotriazols **35** mit 2-Amino-3-hydroxypyridin (**74**) zum Pyrido[1,2-*a*]pyrimidin gelang auf Grund der Alkoholgruppe in 3-Position nicht. Es reagierten in diesem Fall sowohl das Aminstickstoffatom als auch das Sauerstoffatom nukleophil mit der 2-Position von **35** zum 2,3-Dihydrooxazolo[4,5-*b*]pyridin **75** (s. Schema 49).



Schema 49: Überraschende Reaktion des Aminopyridins **74** mit **35** in THF zum 2,3-Dihydrooxazolo[4,5-*b*]pyridin **75**.

Die Reaktion gelang in THF in einer moderaten Ausbeute von 66%. Zunächst konnte nach der Aufarbeitung keine Verunreinigung der Substanz durch Dünnschichtchromatografie festgestellt werden, obwohl im ¹H-NMR-Spektrum eine zu große Anzahl an Signalen gefunden wurde. Selbst nach mehreren Umkristallisationsversuchen war keine Veränderung der entsprechenden Signalverhältnisse erkennbar. Durch 2D-NMR-Experimente wurde erfasst,

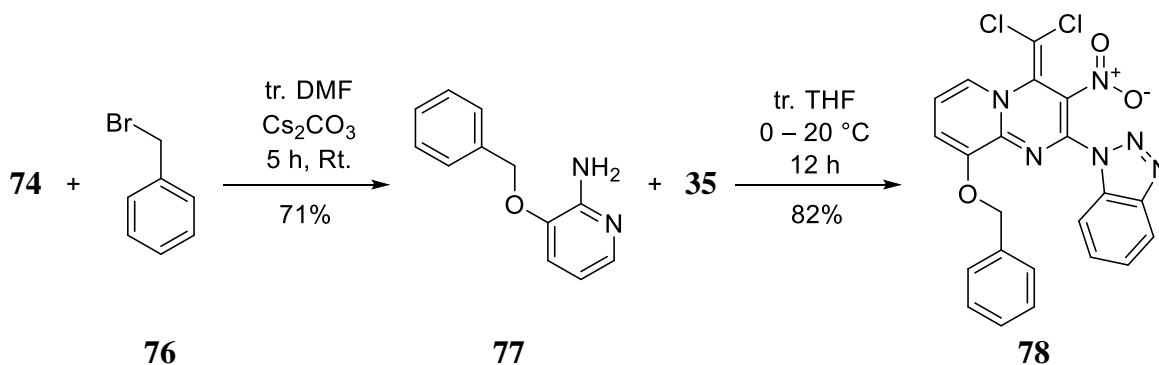
dass die zusätzlichen Signale zu einem Tautomer der Verbindung **75** gehören. Es konnten beide Tautomere vollständig spektroskopisch charakterisiert werden (s. Schema 50).



Schema 50: Die Tautomere der Verbindung **75** und das aus dem ^1H -NMR-Spektrum errechnete Verhältnis von 3:1.

Die NMR-Spektroskopie ergab weiterhin, dass keine Mischung der (*E/Z*) Isomere vorlag. Da in der Vergangenheit das Benzoxazolderivat von ZAPOL'SKII und KAUFMANN beschrieben worden war, wurden entsprechende Rückschlüsse auf die Konfiguration gezogen.^[84] Während der Reaktion bildet sich eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Proton des Aminstickstoffatoms und der Nitrogruppe aus, was zur selektiven Entstehung des (*E*)-Isomers führt. Die analoge Synthese mit 2,3-Diaminopyridin gelang nicht.

Um der ungewollten Reaktion aus Schema 46 entgegenzuwirken, wurde der Aminopyridinalkohol **74** mit Caesiumcarbonat in trockenem DMF bei Raumtemperatur mit Benzylbromid (**76**) umgesetzt. Anschließend konnte der entstandene Benzylether **77** in trockenem THF mit **35** zum Pyrido[1,2-*a*]pyrimidin **78** in einer guten Ausbeute von 82% reagieren (s. Schema 51).

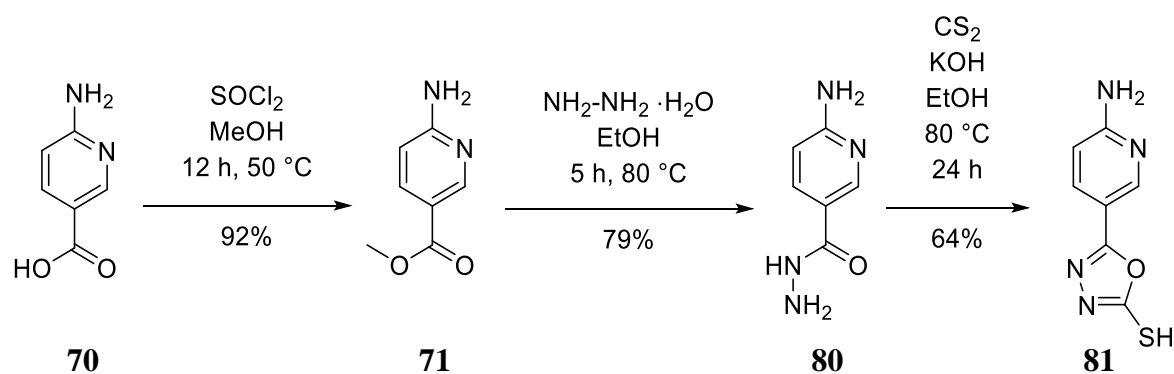


Schema 51: Schützen der Alkoholfunktion des Aminopyridins **74** durch Benzylbromid (**76**) und anschließende Umsetzung zum Pyrido[1,2-*a*]pyrimidin **78**.

LIU und ZHU untersuchten verschiedene (5-Benzylthio)-1,3,4-oxadiazole auf ihre Wirksamkeit als Inhibitor des EGF-Rezeptors. Der Rezeptor ist in verschiedenen Tumorarten mutiert. Dies führt zu unkontrolliertem Wachstum und Zellteilung. Um das Risiko der Metastasenbildung sowie das Wachstum des Tumors zu verringern, wird der Rezeptor inhibiert. Das 2-Aminopyridinderivat **79** (s. Schema 53) der (5-Benzylthio)-1,3,4-

oxadiazole zeigte in der Studie Erfolge gegen die Brustkrebszelllinie MCF-7 ($IC_{50} = 30.0 \mu M$) und gegen die Hautkrebszelllinie B16-F10 ($IC_{50} = 45.1 \mu M$).^[99] In einer anderen Studie von DU und ZHU zeigte ein entsprechendes Derivat eine hohe Aktivität gegen die Leberkrebszelllinie HepG2 ($IC_{50} = 0.9 \mu M$) und antibakterielle Eigenschaften gegen den *Escherichia coli* Stamm ATCC 25922 ($IC_{50} = 3.13 \mu g/mL$) sowie den *Pseudomonas aeruginosa* Stamm ATCC 27853 ($IC_{50} = 6.25 \mu g/mL$).^[100] Diese bisherigen Ergebnisse machen die 2-Aminopyridinderivate dieser Oxadiazole zu vielversprechenden Edukten für die Synthese der Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine.

Die Darstellung des Oxadiazols begann mit der Veresterung der Carbonsäure **70** mit Thionylchlorid in Methanol zum Ester **71**. Anschließend wurde durch den Einsatz von Hydrazinhydrat in Ethanol unter Rückflussbedingungen das Hydrazid **80** in einer Ausbeute von 79% dargestellt.



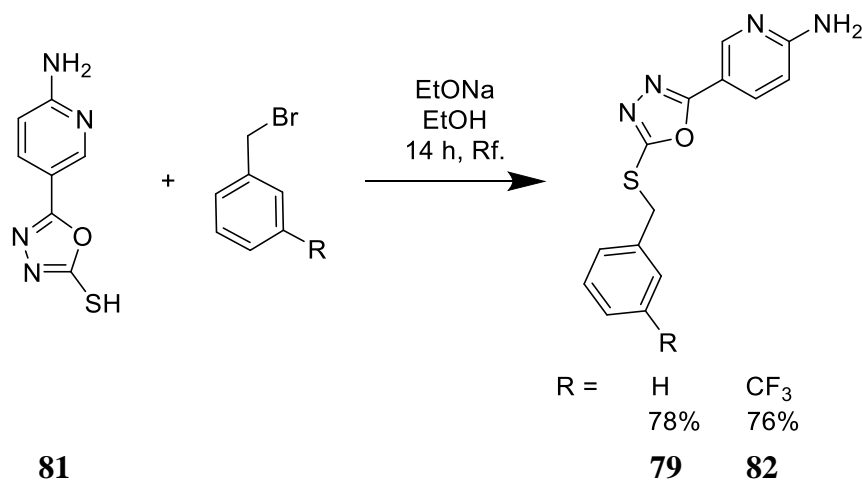
Schema 52: Syntheseroute zur Darstellung des 1,3,4-Oxadiazol-2-thiols **81**.

Die Synthese des 1,3,4-Oxadiazol-2-thiols **81** gelang schließlich durch die langsame Zugabe von Kohlenstoffdisulfid zu einer siedenden ethanolischen Lösung des Hydrazids **80** und Kaliumhydroxid in einer Ausbeute von 64%. Diese Syntheseroute konnte reproduzierbar im Multigrammmaßstab durchgeführt werden (s. Schema 53).

Der anschließende Versuch, das Thiol **81** bereits zum Pyrido[1,2-*a*]pyrimidin umzusetzen scheiterte, weil die Thiolgruppe ebenfalls nukleophil interagieren kann, was zu ungewollten Nebenreaktionen führte. Dies ist ein weiterer Beleg für die These, dass eine nukleophile funktionelle Gruppe am 2-Aminopyridin eine erfolgreiche Reaktion zum Pyrido[1,2-*a*]pyrimidin verhindert.

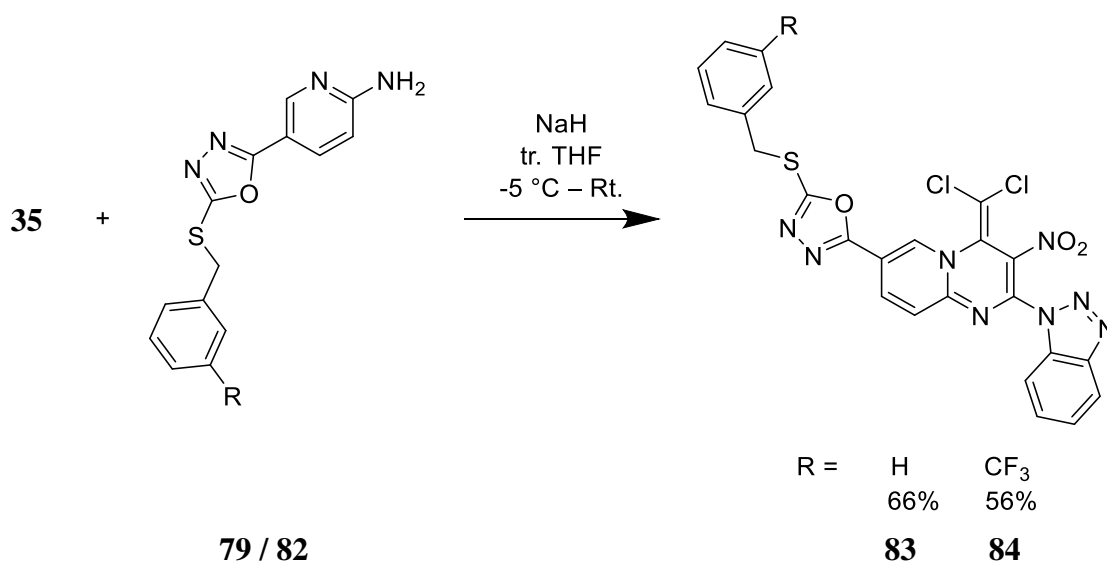
Das Thiol **81** wurde schließlich mit zwei verschiedenen Benzylbromidderivaten in einer nukleophilen Substitutionsreaktion umgesetzt. Es wurde das bereits in der Literatur bekannte Benzylderivat **79** mit einer Ausbeute von 78% und das bisher unbekannte 3-Trifluormethylbenzylderivat **82** mit einer Ausbeute von 76% dargestellt (s. Schema 53). Auf Grund der

Tatsache, dass **79** bereits Erfolge gegen zwei Krebszelllinien gezeigt hatte, wurde eine entsprechende erhöhte Wirkung auch bei dem neuen Trifluormethylderivat **82** erwartet.



Schema 53: Darstellung der Benzyllderivate **79** und **82** aus dem Thiol **81**.

Der Oxadiazolylrest deaktiviert das 2-Aminopyridin. Daher war die Umsetzung mit dem Bisbenzotriazol **35** nur unter vorheriger Deprotonierung durch Natriumhydrid in tr. THF erfolgreich. Die Ausbeute wurde jedoch durch die Aufarbeitung reduziert. Die Umkristallisation glückte bei dieser Reaktion nicht, weswegen die Aufreinigung durch Säulenchromatographie erfolgte. Bei dieser sind aber deutliche Verluste des Produktes auf dem Kieselgel festzustellen, die, trotz Anstrengungen dieses durch Triethylamin zu deaktivieren, nicht verringert werden konnten. Das Benzyllderivat **83** wurde mit einer Ausbeute von 66% und das Trifluormethylderivat **84** mit einer Ausbeute von 56% dargestellt (s. Schema 54). Die bisher vorgestellten Benzotriazolyllderivate der Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine hatten alle eine rote bis orange Farbe, wohingegen diese Derivate beide gelb waren.

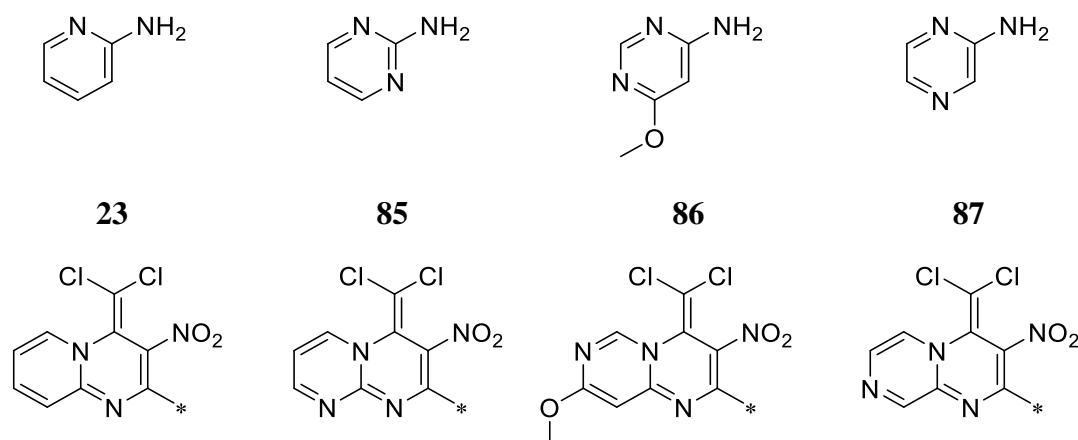


Schema 54: Darstellung der Oxadiazolyllderivate **83** und **84**.

Die Synthese von **83** war bereits nach 6 h bei Raumtemperatur abgeschlossen. Dagegen benötigte die Darstellung von **84** drei Tage, bis keine Spuren von **35** mehr in der Reaktionslösung zu finden waren.

3.3.3 2-Aminodiazine als neuer Grundbaustein für die Ringschlussreaktion

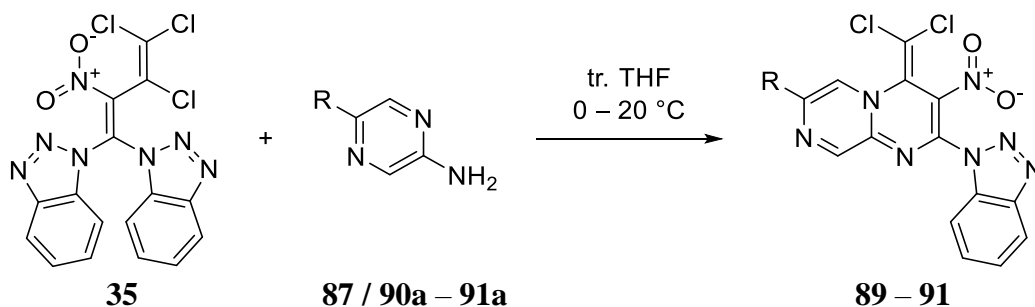
Die Darstellung der Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine gelang bislang mit unterschiedlichen 2-Aminopyridinen. Dabei konnte eine Grenze der Reaktion festgestellt werden bei dem Versuch, elektronenarme 2-Aminopyridine zu einer Anellierung zu bewegen. Diese Grenze wurde durch den Einsatz von Natriumhydrid erfolgreich überwunden. Die Elektronenarmut eines Ringsystems kann, neben elektronenziehenden Substituenten, aber auch durch Heteroatome im Ringsystem erzeugt werden. Aus diesem Grund war es interessant zu untersuchen, ob auch Diazine eine entsprechende Anellierung mit dem Bisbenzotriazol **35** eingehen würden. Daher wurden beide bereits beschriebenen Methoden (a) und (b) angewendet.



Schema 55: Die zu untersuchenden Aminderivate **85** – **87** (oben) und die zu erwartenden Anellierungsprodukte (unten).

Zunächst wurde getestet, ob das 2-Aminopyrimidin (**85**) eine Reaktion zum Pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin eingeht. Dabei konnte keine entsprechende Reaktion festgestellt werden. Die Elektronenarmut scheint in diesem Fall zu groß zu sein. Aus diesem Grund wurde als nächstes das Pyrimidinderivat **86** untersucht. Hier sollte die elektronenschiebende Methoxygruppe der Elektronenarmut des Ringsystems entgegenwirken und so eine Reaktion ermöglichen. Aber auch hier konnte kein Erfolg festgestellt werden. Ebenfalls scheiterte der Versuch, mit einem durch zwei Äquivalente Natriumhydrid deprotonierten 4-Aminopyrimidin-2-ol (**88**) das Pyrimido[1,6-*a*]pyrimidin darzustellen. Die Darstellung

eines Pyrazino[1,2-*a*]pyrimidins mit Hilfe von 2-Aminopyrazin (**87**) hingegen gelang unter Standardbedingungen (s. Schema 56 und Tabelle 8).

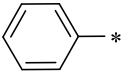


(a) 2.1 Äq. 2-AP, tr. THF, -5 °C – Rt., 72 h;

(b) 1.1 Äq. 2-AP, 1.1 Äq. NaH, tr. THF, -10 °C – Rt. 4 h – 6 h.

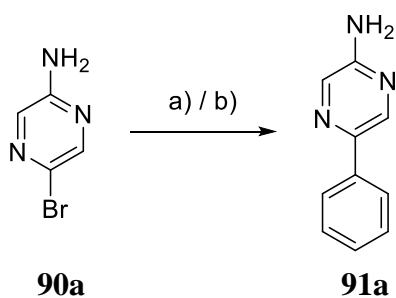
Schema 56: Darstellung der Pyrazino[1,2-*a*]pyrimidine **89 – 91** aus den 2-Aminopyrazinen **87 / 90a – 91a**.

Tabelle 8: Ergebnisse der Darstellung der Pyrazino[1,2-*a*]pyrimidine **89 – 91** aus den 2-Aminopyrazinen **87 / 90a – 91a**.

Edukt	R	Produkt	Bedingungen	Ausbeute
87	H – *	89	(a)	88%
90a	Br – *	90	(b)	72%
91a	 *	91	(b)	59%

Während das 2-Aminopyrazin (**87**) noch ohne Zuhilfenahme einer Base die Reaktion zum Pyrazino[1,2-*a*]pyrimidin **89** in einer Ausbeute von 88% einging, war das 5-Brompyrazinyl-2-amin (**90a**) zu elektronenarm für eine selbstständige Reaktion. Diese gelang aber durch den Einsatz von Natriumhydrid mit einer Ausbeute von 72%. Aus dem Bromderivat **90a** konnte mit Phenylboronsäure (**62**) in einer SUZUKI-MIYAUURA Reaktion das Phenylderivat **91a** dargestellt werden (s. Schema 57). Es wurde eine Ausbeute von 85% bei einer Reaktionszeit von 24 h unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) als Katalysator erreicht. Da dieser Katalysator oxidationsempfindlich ist, wurde für diese Reaktion auch ein sauerstoffstabiles Katalysatorsystem getestet. CHALKER untersuchte ein Katalysatorsystem für Kupplungsreaktionen von Aminosäuren und Proteinen. Die Vorteile des 2-Amino-pyrimidin-4,6-diols (**92**) als Ligand im System von CHALKER liegt in der hohen Stabilität und der Wasserlöslichkeit. Die Effektivität ist bei geringen Kosten so gut, dass das System bereits für einen Praktikumsversuch an der Berkeley University für die Darstellung von 4-Phenylbenzoesäure Verwendung findet.^[101] Der Einsatz dieses Liganden erlaubt es, den präparativen Aufwand zu verringern, da das Freeze-Pump-Thaw-Entgasen des Reaktionsgemisches entfällt.

Die erste Testreaktion des Katalysatorsystems erwies sich als langwierig. Das 5-Brompyrazinyl-2-amin (**90a**) hatte in der Siedehitze von Wasser vermutlich eine nicht genügende Löslichkeit, weswegen die Reaktionszeit für eine Ausbeute von 73% 7 d betrug. Damit bleibt dieses Katalysatorsystem jenen Halogenderivaten vorbehalten, die eine gute Wasserlöslichkeit in der Siedehitze zeigen.



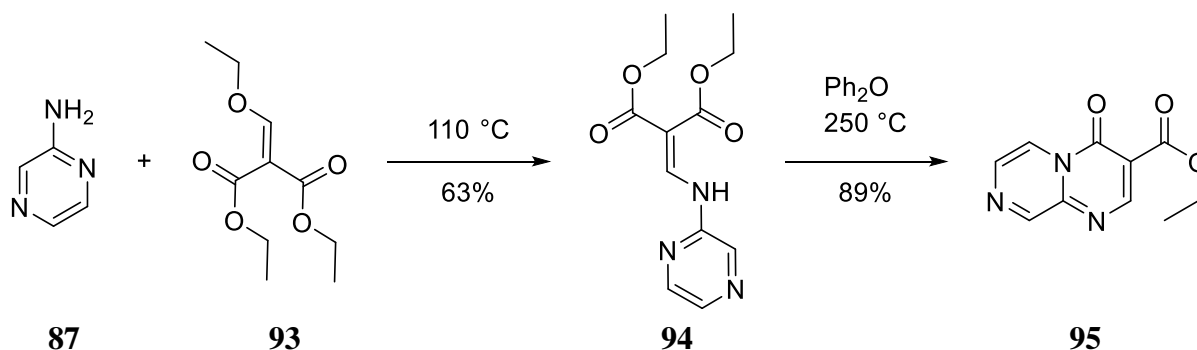
(a) Ph-B(OH)₂, Pd(Ph₃P)₄ (5 mol%), Na₂CO₃, entg. 1,4-Dioxan:H₂O 10:2, 80 °C, 24 h, 85%;

(b) i: Pd(OAc)₂ (5 mol%), 2-Aminopyrimidin-4,6-diol (10 mol%), NaOH (10 mol%), 65 °C;

ii: Ph-B(OH)₂, Na₂CO₃, H₂O, 100 °C, 7 d, 73%.

Schema 57: Kupplungsreaktionen zur Darstellung von **91a** durch die klassische Variante (a) und die neue Variante (b).

Das seltene Pyrazino[1,2-*a*]pyrimidin-Grundgerüst wurde 1968 erstmals von TREPANIER beschrieben. Die Synthese gelang ausgehend vom 2-Aminopyrazin (**87**) mit Diethylethoxymethylenmalonat (**93**) bei 110 °C und 63% Ausbeute zum Pyrazinylaminomethylenmalonat (**94**). Der Ringschluss zum 3-Carboethoxy-4*H*-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidin-4-on (**95**) gelang anschließend mit einer Ausbeute von 89% bei 250 °C (s. Schema 58). Die in der Arbeit dargestellten Derivate wurden auf ihre Aktivität gegenüber dem Zentralnervensystem untersucht und das Grundgerüst als vielversprechend für die Suche nach neuen Antidepressiva klassifiziert.^[102]



Schema 58: Darstellung des ersten Pyrazino[1,2-*a*]pyrimidins **95** durch TREPANIER.^[102]

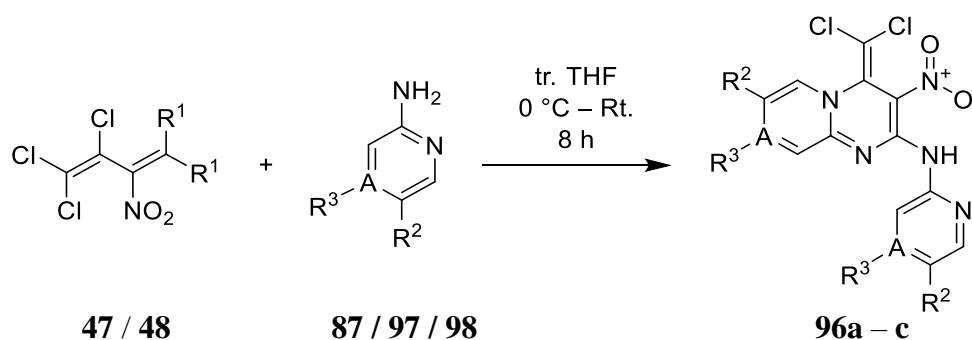
Neben der klassischen Variante der Kondensationsreaktion des Aminopyrazins mit Carboxylaten bei hohen Temperaturen entwickelte ARSENYAN eine neue Methode durch Kombination einer BUCHWALD-HARTWIG-Kupplung mit anschließender Anellierung zur Darstellung des Grundgerüsts.^[103] SONG gelang eine Darstellung unter milden

Bedingungen: Ein Thieno[3,2-*d*]pyrimidinyl-4-amin wurde durch Umsetzung mit Dimethylformamid-dimethylacetal aktiviert und anschließend weiter bei Raumtemperatur in Dichlormethan mit Triethylamin als Katalysator mit 2-Phenylacetylchlorid zum Phenylpyrimido[1,2-*c*]-thienopyrimidinon in 48%iger Ausbeute umgesetzt.^[104] Andere Synthesemethoden wurden bislang in der Literatur nicht beschrieben. Im Hinblick auf die Literatur konnte mit Hilfe des Bisbenzotriazols **35** ein Weg gefunden werden, der auf hohe Temperaturen und den Einsatz instabiler Edukte verzichtet und eine gute Ausbeute für die Synthese von Pyrazino[1,2-*a*]pyrimidinen liefert.

3.3.4 Weitere Bisazole als Grundbaustein für die Ringschlussreaktion

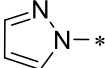
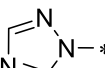
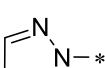
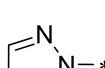
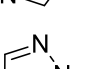
In dieser Arbeit wurde die Ringschlussreaktion zum Pyrido[1,2-*a*]pyrimidin bislang ausgehend vom Benzotriazolylderivat **35** vorgestellt. Neben 1*H*-Benzotriazol (**26**) können aber noch andere Azole wie 1*H*-Pyrazol, 1*H*-1,2,4-Triazol oder 2*H*-Indazol zur Substitution eingesetzt werden. Diese Azole bieten neben ihrer Bedeutung in der Agrarchemie als Bausteine für Pestizide und Fungizide ebenfalls einen guten Ausgangspunkt für die Darstellung antibakterieller Wirkstoffe.^[105]

Die zuvor dargestellten Azolderivate **47** und **48** wurden unter den bisherigen Standardbedingungen mit unterschiedlichen 2-Aminopyridinen und 2-Aminopyrazin zur Reaktion gebracht. Die Reaktion war in allen Fällen bereits nach spätestens 2 h vollendet, es wurde aber noch für weitere 6 h für eine bessere Kristallisation des Produktes weitergerührt. Auf diesem Weg konnten keine Azole synthetisiert werden, sondern stattdessen die mit den 2-Aminopyridinen in 2-Position substituierten Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine **96a – c** (s. Schema 59 und Tabelle 9).



Schema 59: Umsetzung der Azolderivate **47 / 48** zu den Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinen **96a – c**.

Tabelle 9: Ergebnisse der Darstellung von **96a** – **c**.

R¹	R²	R³	A	Produkt	Ausbeute
	F-*	H-*	C	96a	52%
	F-*	H-*	C	96a	54%
	H-*	H ₃ C-*	C	96b	60%
	H-*	H ₃ C-*	C	96b	78%
	H-*	-	N	96c	63%

Sowohl das Pyrazolylbutadien **47** als auch das Triazolylbutadien **48** reagierten zum jeweils gleichen Produkt. Es wurde sowohl das elektronenreichere 4-Methylpyridinyl-2-amin (**97**), das elektronenärmere 5-Fluorpyridinyl-2-amin (**98**) sowie das 2-Aminopyrazin (**87**) untersucht. In allen Fällen gelang die Ringschlussreaktion zum Pyrido[1,2-*a*]pyrimidin, aber die Reaktion stoppte danach nicht. Der Überschuss der 2-Aminopyridine, der wie zuvor beschrieben notwendig ist für die Reaktion, führte zu einer Substitution durch das Amin in 2-Position. Dies bedeutet, dass im Gegensatz zum Benzotriazolylderivat diese Azolgruppen leichter substituiert werden können und bereits die Nukleophilie der 2-Aminopyridine für eine Reaktion ausreichen. Die Entstehung der Produkte **96a** – **c** wurde bereits nach wenigen Minuten mittels Dünnschichtchromatografie beobachtet. Versuche, die Substitution durch verkürzte Reaktionszeiten, eine Verringerung der Aminopyridinmenge und durch das Absenken der Temperatur zu verhindern, brachten keinen Erfolg. Diese Methoden verringerten nur die Umsetzung und die Ausbeute. Es konnte vom Pyrazinoderivat **96c** in DMSO ein Einkristall gezüchtet und anschließend röntgenkristallografisch untersucht werden (s. Abbildung 2).

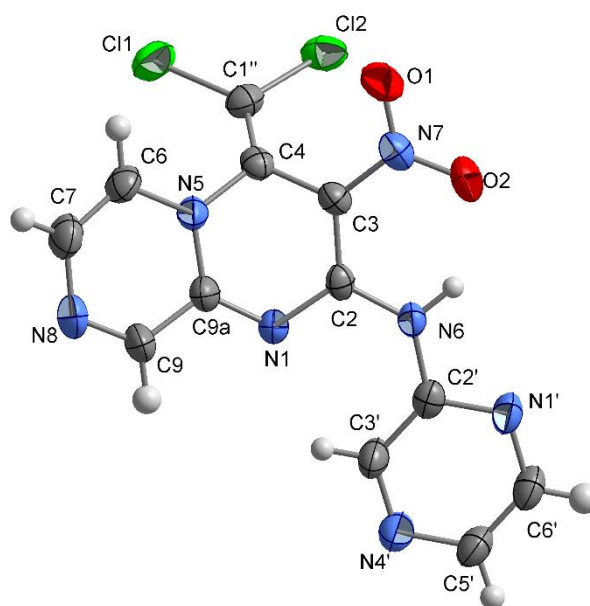
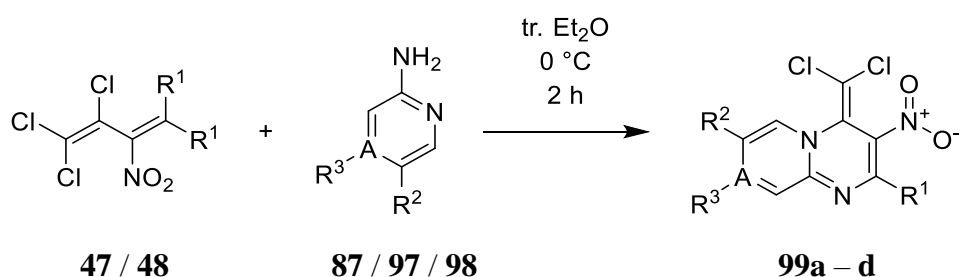


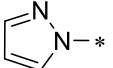
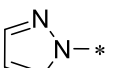
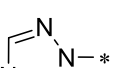
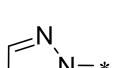
Abbildung 2: Kristallstruktur von 4-(Dichlormethylen)-3-nitro-*N*-(pyrazin-2-yl)-4*H*-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidinyl-2-amin (**96c**).

Um die Folgereaktion zu stoppen und das Azol als Produkt zu behalten, musste nach einer Möglichkeit gesucht werden, um die Nukleophilie des Aminopyridins zu senken bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung der initialen Ringschlussreaktion. Die Nukleophilie eines Nukleophils kann durch die Wahl des Lösungsmittels beeinflusst werden. Amine reagieren vor allem in polaren Lösungsmitteln als gute Nukleophile. Das verwendete THF ist bereits aprotisch und wenig polar. Die unpolaren Lösungsmittel Hexan oder Toluol verhindern eine Ringschlussreaktion und sind damit zu unpolar. Dichlormethan eignete sich für die Reaktion und erstmals konnte das gewünschte Azol per Dünnschichtchromatografie sichtbar gemacht werden. Mit Dichlormethan als Lösungsmittel entstand aber ein Produktgemisch aus Azol und dem weiter substituierten Produkt. Diethylether schien dagegen polar genug für die Ringschlussreaktion zu sein, aber zu wenig polar, um eine weitere Reaktion zu verhindern. Auf diese Weise wurden die Azole **99a – d** dargestellt (s. Schema 60 und Tabelle 10).



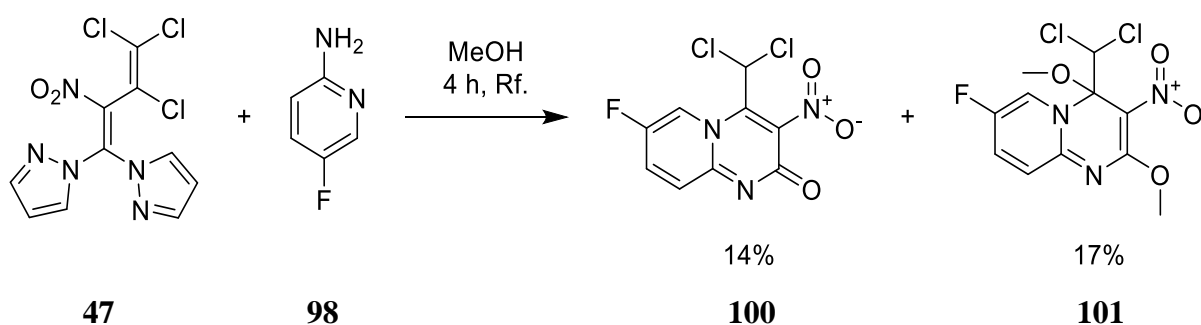
Schema 60: Darstellung der Azolderivate der Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine und Darstellung von **99a – d**.

Tabelle 10: Ergebnisse der Darstellung der Azole **99a** – **d**.

R ¹	R ²	R ³	A	Produkt	Ausbeute
	F-*	H-*	C	99a	7%
	H-*	H ₃ C-*	C	99b	90%
	H-*	H ₃ C-*	C	99c	87%
	H-*	-	N	99d	72%

Die größten Probleme traten bei der Darstellung des Pyrazols **99a** auf. Die Reaktion fand bei einer Temperatur von -20 °C statt. Trotzdem ließ sich die Darstellung des Nebenproduktes **96a** nicht verhindern. Die beste erreichte Ausbeute von **99a** betrug nur 7%. Das Triazolyfluorderivat konnte auf keinem Weg dargestellt werden. Die Darstellung der Methylazolylderivate **99b** und **99c** gelang jeweils selektiv mit hohen Ausbeuten von 90% und 87%. Eine Darstellung des Triazols **99d** gelang hingegen nur über einen Umweg. Die Reaktion fand bei einer Temperatur von -10 °C und einer verkürzten Reaktionszeit von 1 h statt. Zu diesem Zeitpunkt war die Reaktion aber noch nicht beendet. Die Reaktion wurde aufgearbeitet, bis ein Produktgemisch, das aus einem Zwischenprodukt und dem Zielprodukt bestand, als Feststoff erhalten wurde. Dieses wurde für 2 h in Methanol gekocht und erneut aufgearbeitet. Auf diesen Weg gelang eine Darstellung von **99d** mit einer Ausbeute von 72%. Der Versuch, das entsprechende Pyrazolylderivat darzustellen, scheiterte, da eine vollständige Zersetzung festgestellt wurde. Die entstehenden Probleme mit Aminopyridinen, die eine elektronenziehende Gruppe tragen, lassen sich ggf. mit der Elektronenarmut an der 2-Position erklären. Ein Blick auf die ¹³C-NMR Werte des Kohlenstoffatoms in 2-Position von **99a** (150.8 ppm) und **99b** (151.3 ppm) lassen keinen vermuteten signifikanten Tieffeldshift des, durch den Fluorsubstituenten vermeintlich elektronenärmeren Pyrazols **99a** erkennen. Das hätte erklärt, warum das Fluorpyrazol **99a** eine größere Neigung zur Weiterreaktion zum Amin **96a** hat als das durch den Methylsubstituenten elektronenreichere Pyrazol **99b** zum Amin **96b**. Obgleich diese Effekte jeweils ausgeglichen sein sollten, da das 5-Fluorpyridinyl-2-amin (**98**) entsprechend durch den Halogensubstituenten eine geringere Neigung zur nukleophilen Substitution durch die Verringerung der Elektronendichte trägt. Damit muss angenommen werden, dass das Potential für eine fortlaufende Reaktion vor allem von dem sich bildenden Pyrido[1,2-*a*]pyrimidin abhängt

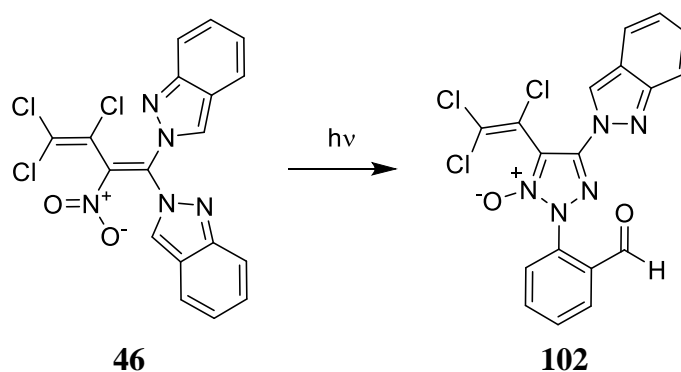
statt vom entsprechenden Aminopyridin. Interessant war noch die Untersuchung, ob durch Beschleunigung der Reaktion bei gleichzeitiger Verringerung des 5-Fluorpyridinyl-2-amins (**98**) eine bessere Ausbeute des Pyrazols **99a** möglich ist. Dafür wurde das polar-protische Lösungsmittel Methanol unter Rückflussbedingungen verwendet. Eine Lösung des Amins **98** wurde zu einer siedenden Lösung des Bispyrazols **47** in Methanol gegeben. Dabei entstanden neben dem bekannten Amin **96a** mit einer Ausbeute von 26% zwei weitere Produkte. Die Carbonylverbindung **100** entstand in einer Ausbeute von 14% und der Diether **101** in einer Ausbeute von 17% (s. Schema 61).



Schema 61: Darstellung der Carbonylverbindung **100** und des Diethers **101** neben dem Amin **96a**.

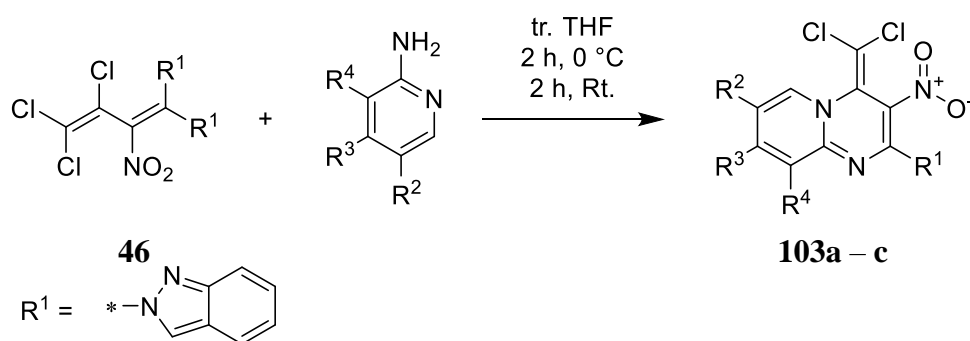
Die Carbonylstruktur **100** ist besonders spannend. Aus diesem Grund wurde versucht, diese Struktur selektiv und mit einer besseren Ausbeute darzustellen. Dafür wurden Synthesen unternommen, bei denen zusätzlich Wasser oder wässrige Natriumhydroxidlösung zum Lösungsmittel zugegeben wurden. Ebenfalls wurde diese Reaktion in Wasser wiederholt. Leider führten alle diese Versuche zu keinem Erfolg. Die Reaktion fand in Wasser nicht statt, und mit anderen Bedingungen wurden ähnliche Ausbeuten erhalten. Für die Entstehung der Struktur sind zwei Möglichkeiten am wahrscheinlichsten: Auf der einen Seite die direkte Reaktion des sich als Zwischenprodukt bildenden Pyrazols **99a** mit Wasser oder einem Hydroxidion, auf der anderen Seite eine Reaktion des sich in der Siedehitze tautomer zum Imin umlagernden Amins **96a**, das dann mit Wasser weiter zur Carbonylverbindung **100** reagiert. Der Versuch, das Amin **96a** in zunächst siedendem Methanol mit Wasser und später mit wenig wässriger Natriumhydroxidlösung reagieren zu lassen, ergab keine Umsetzung. Deshalb liefert eine Reaktion des Pyrazols **99a** mit Wasser die beste Erklärung für die Bildung der Carbonylverbindung **100**.

KUPIEC untersuchte die photochemische Synthese von *N*-Oxiden aus 2-Nitro-2*H*-indazolderivaten. Als Beispiel wird in Schema 62 die Darstellung von **102** durch Sonnenlicht gezeigt.^[89]



Schema 62: Beispiel einer photochemischen Reaktion von KUPIEC zur Darstellung des *N*-Oxids **102**.^[89]

Dieses Phänomen am Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinsystem zu beobachten, wäre spannend und wurde in Kapitel 3.12 weiter beschrieben. Zunächst wurde die Darstellung der 2*H*-Indazolderivate **103a – c** versucht. Die ersten Versuche führten ebenfalls wie zuvor zu einer weiteren Substitution in 2-Position. In diesem Fall genügten aber leichte Korrekturen bzgl. der Reaktionszeit und der Reaktionstemperatur, um eine zielgerichtete Reaktion stattfinden zu lassen. Als Lösungsmittel musste nicht auf trockenen Diethylether zurückgegriffen werden, sodass weiterhin trockenes THF verwendet wurde. Die 2*H*-Indazolderivate **103a – c** konnten schließlich in Ausbeuten von 71 – 87% dargestellt werden (s. Schema 63 und Tabelle 11).



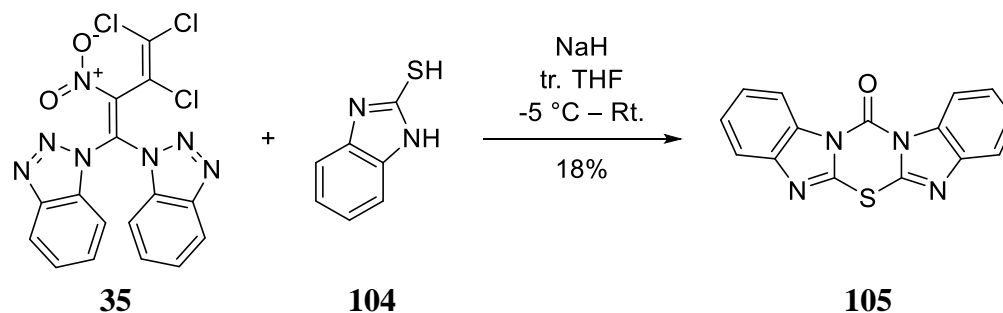
Schema 63: Darstellung der 2*H*-Indazolderivate der Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine und Darstellung von **103a – c**.

Tabelle 11: Ergebnisse der Darstellung der 2*H*-Indazolderivate **103a – c**.

R²	R³	R⁴	Produkt	Ausbeute
H ₃ C–*	H–*	H–*	103a	71%
H–*	H ₃ C–*	H–*	103b	84%
H–*	H–*	H ₃ C–*	103c	87%

Das Interesse war groß, ob die Ringschlussreaktion mit **35** für die Darstellung eines 4*H*-Benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazins genutzt werden könnte. Dafür wurde 1*H*-Benzo-

[*d*]imidazol-2-thiol (**104**) mit Natriumhydrid zweifach deprotoniert und anschließend mit **35** zur Reaktion gebracht. Es fand überwiegend eine Zersetzung statt. Trotzdem konnte mit zunächst 8% Ausbeute das 13*H*-Benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*e*][1,3,5]-thiadiazin-13-on (**105**) dargestellt werden. Durch Veränderungen der Äquivalente der Base, der Temperatur und der Zugabezeiten konnte die Ausbeute auf 18% gesteigert werden. Versuche, die Ausbeute durch Änderung des Lösungsmittels zu erhöhen, erbrachten keine nennenswerten Erfolge.



Schema 64: Darstellung des 13*H*-Benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*e*][1,3,5]-thiadiazin-13-ons (**105**).

Es konnte aus einer Lösung der Verbindung **105** in Chloroform ein farbloser Einkristall gewonnen werden, der eine röntgenstrukturanalytische Bestätigung der Struktur ermöglichte (s. Abbildung 3).

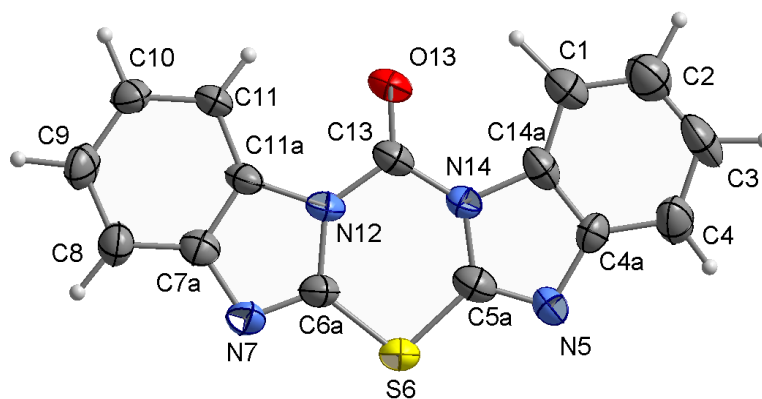
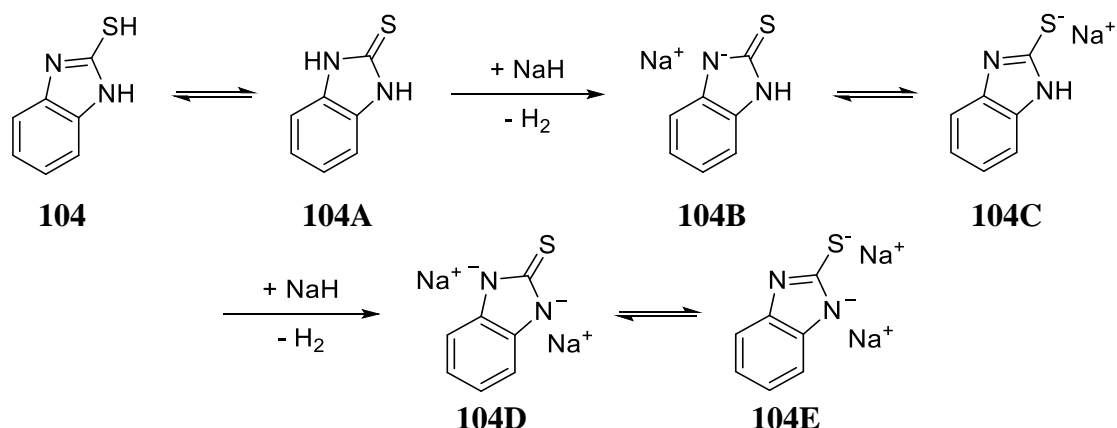


Abbildung 3: Kristallstruktur des 13*H*-Benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*e*][1,3,5]-thiadiazin-13-ons (**105**).

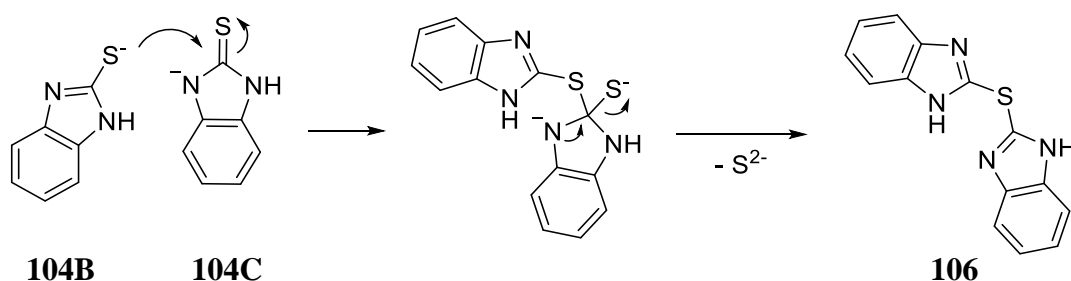
Die Verbindung **105** kristallisierte in einem monoklinen Kristallsystem mit der Raumgruppe $P2_1/c$ (Nr. 14) aus. In der Zelle ist die planare Struktur in einzelnen Schichten angeordnet. Eine Konjugation über den Thiadiazinring hindurch kann auf Grund der Bindungslängen innerhalb dieses Rings ausgeschlossen werden. Zur Klärung der Reaktion bedarf es eines interessanten Mechanismus. Das Edukt **104** kann in zwei tautomeren Formen (**104** und **104A**) vorliegen. Dies führt wiederum bei einer einfachen (**104B** und **104C**) oder zweifachen (**104D** und **104E**) Deprotonierung zu zwei möglichen tautomeren Grenzstrukturen. Während der Deprotonierung mit Natriumhydrid in tr. THF fällt ein Salz aus, welches mit hoher

Wahrscheinlichkeit das bereits einfach deprotonierte Thiol **104C** ist (s. Schema 65). Die Suspension wird anschließend zur Lösung von **35** in tr. THF gegeben.



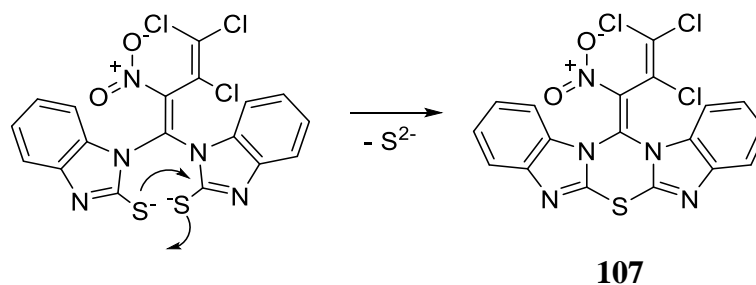
Schema 65: Mögliche tautomere Grenzstrukturen und Deprotonierungen von **104** im ersten Syntheseschritt.

Es besteht aber die Möglichkeit, dass eine Dimerisierung von **104B** und **104C** stattgefunden hat (s. Schema 66), bei der Natriumsulfid als Nebenprodukt anfällt. Für eine solche Reaktion wurde in der Literatur aber kein Nachweis gefunden. Zusätzlich wurde weder ein entsprechender Geruch noch das Ausfallen eines gelben Feststoffes festgestellt, weshalb dieser Ansatz als wenig wahrscheinlich zu bewerten ist. Das weitere Äquivalent Natriumhydrid wiederum könnte die Aminogruppe des Dimers **106** in diesem Fall ebenfalls deprotonieren.



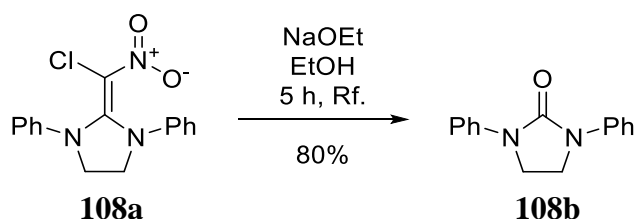
Schema 66: Möglichkeit der Dimerisierung zur Bildung von **106**.

In beiden Fällen findet ein nukleophiler Angriff der deprotonierten Stickstoffatome an der 1-Position von **35** statt. Damit das Zwischenprodukt **107** entsteht, muss im Fall des doppelten Angriffs des Monomers **104** ein Ringschluss stattfinden (s. Schema 67), der mechanistisch ähnlich wie in Schema 66 abläuft. Die räumliche Nähe erklärt, warum es zu dieser seltenen Reaktion kommt, dass ein Thiolat an das Kohlenstoffatom eines anderen Thiolats nukleophil angreift, sodass ein Sulfidanion als Abgangsgruppe fungiert und das Molekül verlässt. Das Sulfidanion konnte in der wässrigen Phase nach der Aufarbeitung der Reaktion mit der Bleisulfidprobe nachgewiesen werden.



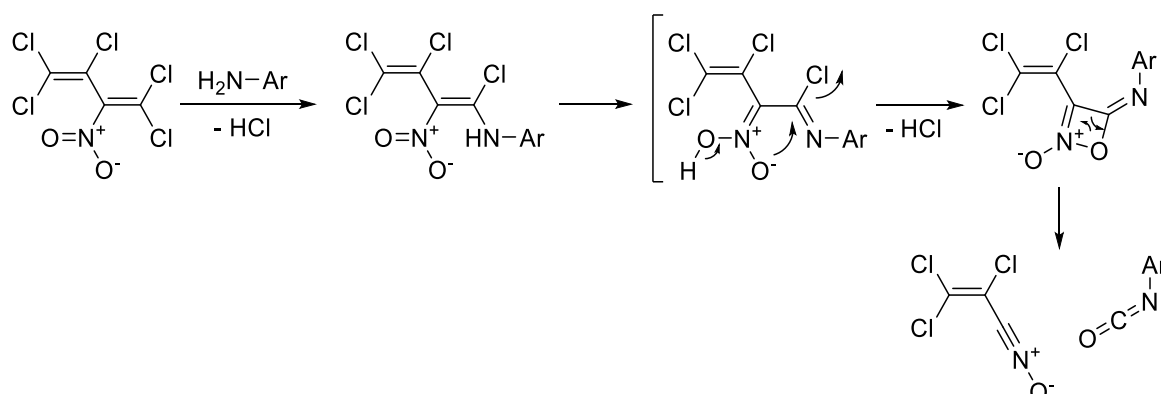
Schema 67: Darstellung von **107** in einer Ringschlussreaktion unter Eliminierung eines Sulfidaniums.

Als nächstes findet ein Abbau des Butadienylrestes statt, was zur Entstehung der Carbonylgruppe führt. Im weiteren Sinne wurde ein solcher Abbau zum entsprechenden Harnstoffderivat **108b** bereits von MEYER bei der Umsetzung des ausgehend vom Trichlornitroethylen dargestellten Derivats **108a** in Ethanol mit Natriumethanolat unter Rückfluss beobachtet (s. Schema 68).^[106]



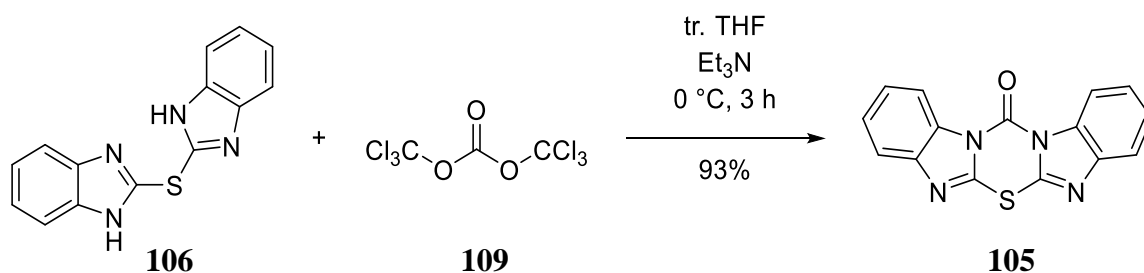
Schema 68: Von MEYER beobachteter Abbau zum Harnstoffderivat **108b**.^[106]

Der Mechanismus eines Abbaus eines PCNiB-Derivats wurde bereits in einem anderen Fall von KAUFMANN beschrieben (s. Schema 69).^[107]



Schema 69: Die von KAUFMANN beschriebene Abbaureaktion des Butadienylrestes.^[107]

In Zusammenarbeit mit BIERMANN konnte die Synthese bis zu einer Ausbeute von 28% optimiert werden. Diese Synthese wurde aber durch einen anderen Ansatz ersetzt. Zunächst wurde das Bis[benzimidazol-2-yl]sulfid **106** durch Reaktion des Thiols **104** mit Benzimidazolylchlorid unter Rückfluss in Ethanol mit einer Ausbeute von 90% dargestellt. Anschließend erfolgte eine Umsetzung des Bisbenzimidazolsulfids **106** mit Triphosgen (**109**) in tr. THF bei 0 °C mit Triethylamin als Base zum Thiadiazin **105** mit einer Ausbeute von 93%.



Schema 70: Optimierte Darstellung des Thiadiazins **105** in Zusammenarbeit mit BIERMANN.^[108]



Abbildung 4: Mikroskopaufnahme unter polarisiertem Licht eines einkristallinen Faserbündels von **105** zur Verdeutlichung der elastischen Eigenschaften der Kristalle.^[108]

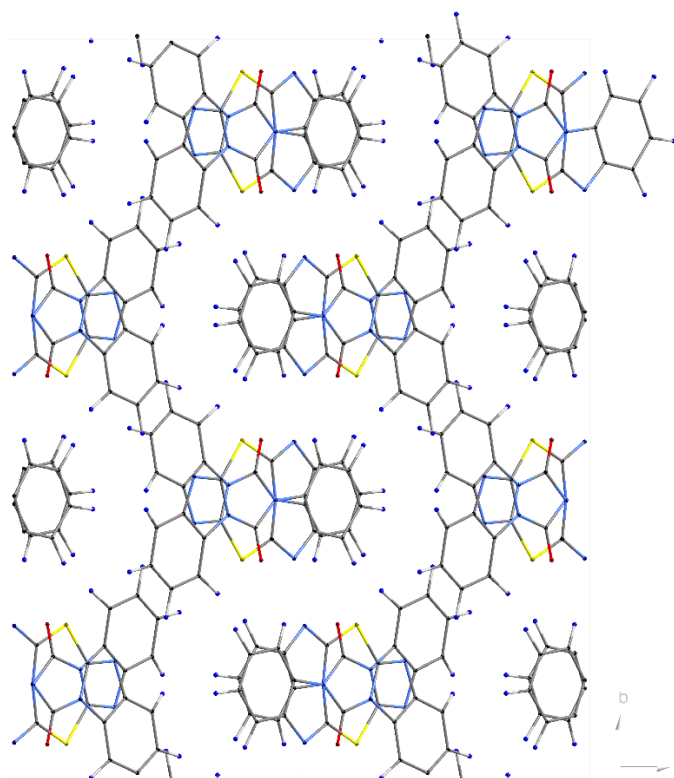


Abbildung 5: Ausschnitt der Kristallstruktur von **105** zur Verdeutlichung des Stackings.

Die Kristalle, die diese Verbindung bildeten, wurden weitergehend analysiert. Es zeigte sich, dass sich lange Fasern in Bündeln bilden, die bemerkenswerterweise einen Einkristall darstellen und eine Biegsamkeit besitzen (s. Abbildung 4). Dieses seltene Phänomen der

biegsamen organischen Einkristalle wurde 2015 von GHOSH umfassend beschrieben.^[109] Für flexible organische Einkristalle ist $\pi - \pi$ Stacking notwendig. In Abbildung 5 sind die überlagerten planaren Strukturen gut zu erkennen. Für die chemischen Effekte ist im Weiteren eine Criss-Cross Anordnung, wie in Abbildung 6 zu erkennen ist, notwendig.

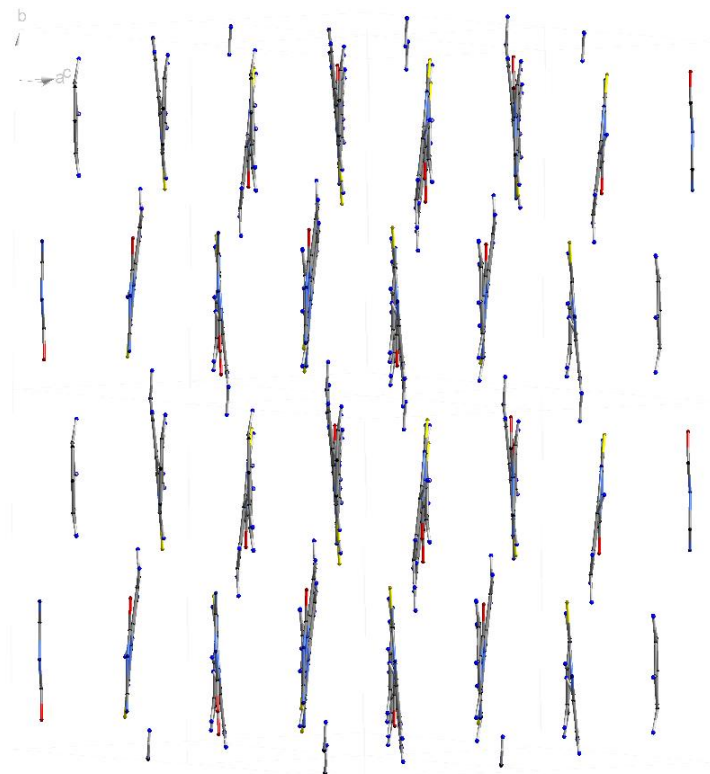


Abbildung 6: Ausschnitt der Kristallstruktur von **105** zur Verdeutlichung der Criss-Cross Anordnung.

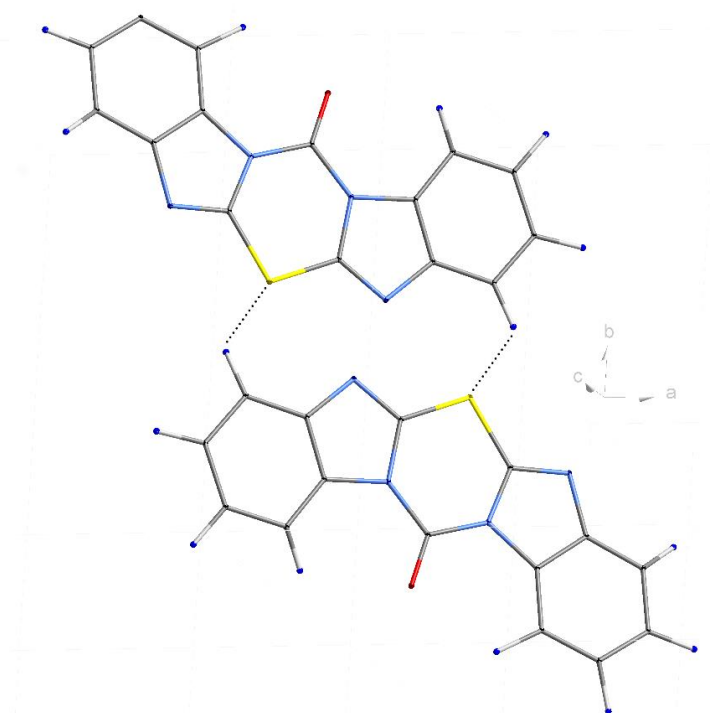


Abbildung 7: Ausschnitt der Kristallstruktur von **105** mit eingezeichneten intermolekularen Abständen ($\sim 3.3 \text{ \AA}$) zwischen Schwefelatomen und Wasserstoffatomen.

Mit Hilfe von IR- und Ramanspektroskopie wurden intermolekulare Schwefel-Wasserstoffwechselwirkungen als Ursprung der Elastizität der Fasern identifiziert.^[108] Durch das Biegen verändert sich die Criss-Cross Anordnung, sodass die Abstände zwischen dem Wasserstoffatom und dem Schwefelatom verkürzt oder verlängert werden (s. Abbildung 7). Dieser Vorgang konnte ramanspektroskopisch beobachten werden. Die gemessenen Abstände zwischen dem Wasserstoffatom und dem Schwefelatom in der Kristallstruktur von **105** betragen im Mittel 3.3 Å. Ähnliche Beobachtungen machte GHOSH in anderen Systemen zwischen Halogenatomen und Wasserstoffatomen mit Abständen von 3 – 4 Å mit Hilfe von IR- und Ramanspektroskopie.^[109]

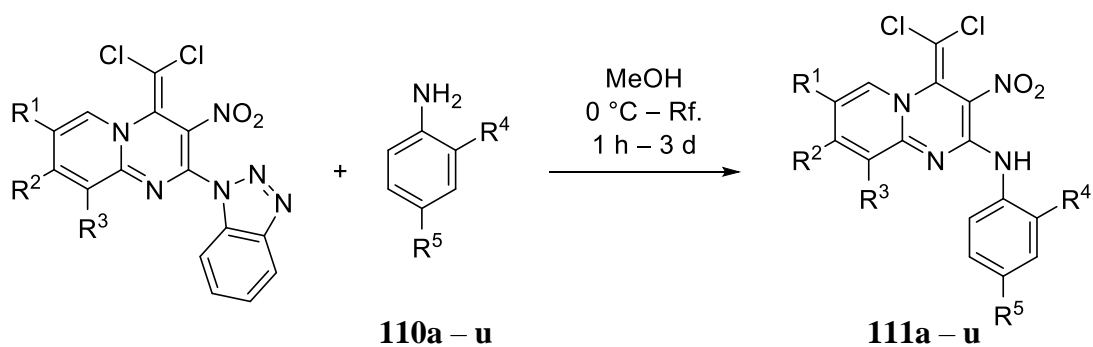
Zusammenfassend konnte eine vielseitige Synthese zur Darstellung von Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinen und anderen bicyclischen Stickstoffheterocyclen vorgestellt werden. Dabei wurden Ausbeuten über 90% erreicht und unterschiedliche Substituenten sinnvoll in das System eingeführt. Ebenfalls konnte eine neue Methode für die Verwendung von Aminopyridinen mit elektronenziehenden Gruppen entwickelt werden, was Synthesen anspruchsvollerer Pyrimidine zugänglich macht. Bei diesen Synthesen konnten unterschiedliche azolylierte Butadiene als Grundbausteine erprobt werden.

Aufbauend auf diesen vielversprechenden Verbindungen wurden die Möglichkeiten für weitere Veränderungen des Systems eingehender erforscht. Dabei zeigt sich zunächst das höchste Potential für weitere Reaktionen an der elektronenarmen azolylierten 2-Position des Pyrimidinsystems.

3.4 Modifizierungen mit *N*-Nukleophilen

Die bisher dargestellten Benzotriazolylderivate der Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine sind sowohl durch die Nitrogruppe in Vinylstellung, als auch durch das Pyridinstickstoffatom und die Benzotriazolylgruppe in direkter Nachbarschaft an der 2-Position elektronenarm. Daher ist eine Substitution des Benzotriazolylrestes in polaren Lösungsmitteln theoretisch möglich. In der Literatur sind vor allem die Arbeiten des PASTEUR INSTITUTS in Korea nennenswert. Dieses Institut hat eine Vielzahl von Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinen patentiert, die durch Aniline in der 2-Position substituiert sind und eine Wirksamkeit gegen *M. tuberculosis* zeigen.^[110] Die Implementierung eines Anilinsubstituenten an das System erfolgt oftmals durch eine BUCHWALD-HARTWIG-Kupplung^[110] unter Rückflussbedingungen^[111], oder die Gruppe muss bereits implementiert sein, bevor das Grundgerüst gebildet wird.^[112]

Zunächst wurde die Substitution mit den Anilinderivaten **110a – u** getestet, wobei in allen Substitutionsversuchen Methanol als Lösungsmittel verwendet wurde. Die schlechte Löslichkeit der Benzotriazolylderivate zeigte sich dabei nicht als Nachteil. Die Produkte waren durchweg besser löslich in Methanol als ihr Edukte. Die häufige Verwendung von 4-Fluoranilin lässt sich zum einen mit dem Auftreten in wichtigen Pharmaka wie Carbozantinib und Foretinib erklären, zum anderen durch die im weiteren Verlauf der Arbeit (s. Kapitel 3.14) festgestellte erhöhte Bioaktivität in Kombination mit dem hier besprochenen System. Aus diesen Gründen wurden für Vergleichszwecke die 4-Fluoranilinderivate dargestellt, um eine Aussage über die Effekte der Substituenten des Pyridinrings treffen zu können. Alle Reaktionen begannen im Eisbad und wurden danach auf Raumtemperatur erwärmt. Einige Reaktionen wurden zur Beschleunigung bei 40 °C oder unter Rückflussbedingungen durchgeführt. Die Reaktionszeiten variierten von 1 h bis zu 3 d. Die am häufigsten eingesetzte Methode zur Aufarbeitung war die Umkristallisation in einem alkoholischen Lösungsmittel oder in einem Gemisch aus Ethylacetat und Petrolether. Auf diesem Weg konnten die Verbindungen **111a – u** mit Ausbeuten von 61% bis 97% dargestellt werden.

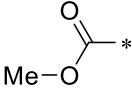
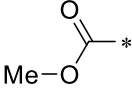
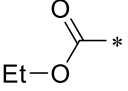





Schema 71: Darstellung der mit den Anilinen **110a – u** substituierten Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine **111a – u**.

Tabelle 12: Ergebnisse der Darstellung der mit den Anilinen **110a – u** substituierten Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine **111a – u**.

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Produkt	Ausbeute
H – *	H – *	H – *	H – *	H – *	111a	74%
H – *	H – *	H – *	H – *	F – *	111b	92%
H – *	H – *	H – *	F – *	F – *	111c	66%
F – *	H – *	H – *	H – *	H – *	111d	96%
F – *	H – *	H – *	H – *	F – *	111e	94%
F – *	H – *	H – *	H – *	Cl – *	111f	97%
H – *	H ₃ C – *	H – *	H – *	H – *	111g	92%
H – *	H ₃ C – *	H – *	H – *	F – *	111h	88%
H – *	H – *	H ₃ C – *	H – *	F – *	111i	82%
Br – *	H – *	H – *	H – *	H – *	111j	89%
Br – *	H – *	H – *	H – *	F – *	111k	100%
I – *	H – *	H – *	H – *	F – *	111l	93%
Ph – *	H – *	H – *	H – *	F – *	111m	81%

Tabelle 12: Ergebnisse der Darstellung der mit den Anilinen **110a – u** substituierten Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine **111a – u**.

R¹	R²	R³	R⁴	R⁵	Produkt	Ausbeute
	H-*	H-*	H-*	H-*	111n	87%
	H-*	H-*	H-*	F-*	111o	89%
H-*		H-*	H-*	F-*	111p	86%
F ₃ C-*	H-*	H-*	H-*	F-*	111q	68%
F ₃ C-*	H-*	H-*	H-*		111r	77%
F ₃ C-*	H-*	Cl-*	H-*		111s	61%
N≡C-*	H-*	H-*	H-*	F-*	111t	65%
H-*	H-*		H-*	F-*	111u	92%

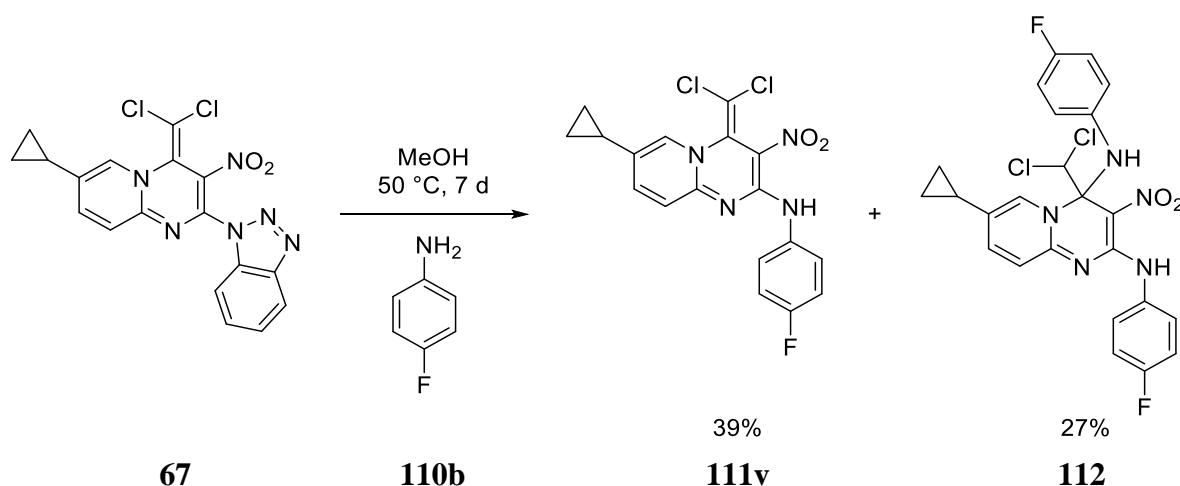
Die Verbindungen **111c**, **111q** und **111s** wurden säulenchromatographisch gereinigt. Daher liegt ein Zusammenhang der geringeren Ausbeute im Vergleich zu den anderen Verbindungen mit der Art der Aufreinigung nahe. Aus diesem Grund wurden 0.5 g der sauberen Substanz **111e** in Dichlormethan gelöst, auf 0.5 g Kieselgel adsorbiert und mit reinem Ethylacetat über 25 g Kieselgel chromatografiert. Der Retentionsfaktor liegt in reinem Ethylacetat bei 0.78, sodass zunächst eine schnelle und vollständige Rückführung der Substanz erwartet wurde. Leider konnten nur 82 % der Substanz zurückgewonnen werden. Der Versuch wurde mit gleichem Ergebnis wiederholt. Die Desaktivierung des Kieselgels durch Zugabe von Triethylamin erbrachte ebenfalls keine Verbesserung. Bei der Säulenchromatographie dieser Substanzklasse geht damit unweigerlich Substanz durch Reaktionen mit dem Kieselgel verloren. Dies erklärt die geringeren Ausbeuten der zuvor erwähnten Verbindungen und muss auch bei folgenden Verbindungen dieser Arbeit berücksichtigt werden.

Das Trifluormethylderivat **111r** und das Cyanoderivat **111t** weisen auch mit der herkömmlichen Umkristallisation eine geringe Ausbeute auf. Dies kann mit den

elektronischen Effekten der funktionellen Gruppen am Pyridinring zusammenhängen, obwohl ein Elektronenzug auf das Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinsystem die Wahrscheinlichkeit für einen nukleophilen Angriff an die 2-Position durch Aniline erhöhen sollte.

Die Synthese der Esterderivate **111n – p** beinhaltet die Möglichkeit eines nukleophilen Angriffs durch das Anilinderivat an die Carbonylgruppe, das zur Entstehung eines Amids geführt hätte. Eine solche Reaktion konnte jedoch weder beobachtet noch im Fall von **111n** durch erhöhte Temperatur und Konzentration des Amins provoziert werden.

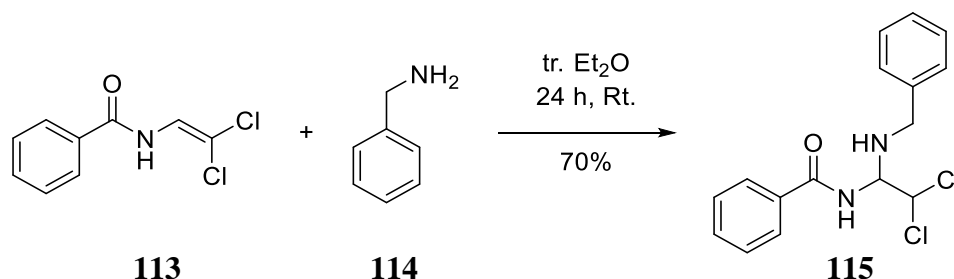
Die Umsetzung des Cyclopropylderivates **67** mit 4-Fluoranilin (**110b**) führte nach einer Woche bei 50 °C und anschließender säulenchromatographischer Aufarbeitung – neben der erwarteten Darstellung des Derivats **111v** mit einer Ausbeute von 39% – zusätzlich zur Bildung des Derivats **112** mit 27% Ausbeute (s. Schema 72). Die Wahl der erhöhten Temperatur und der Reaktionszeit hing mit der geringeren Löslichkeit von **67** zusammen.



Schema 72: Die ungewöhnliche Darstellung der Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine **111v** und **112**.

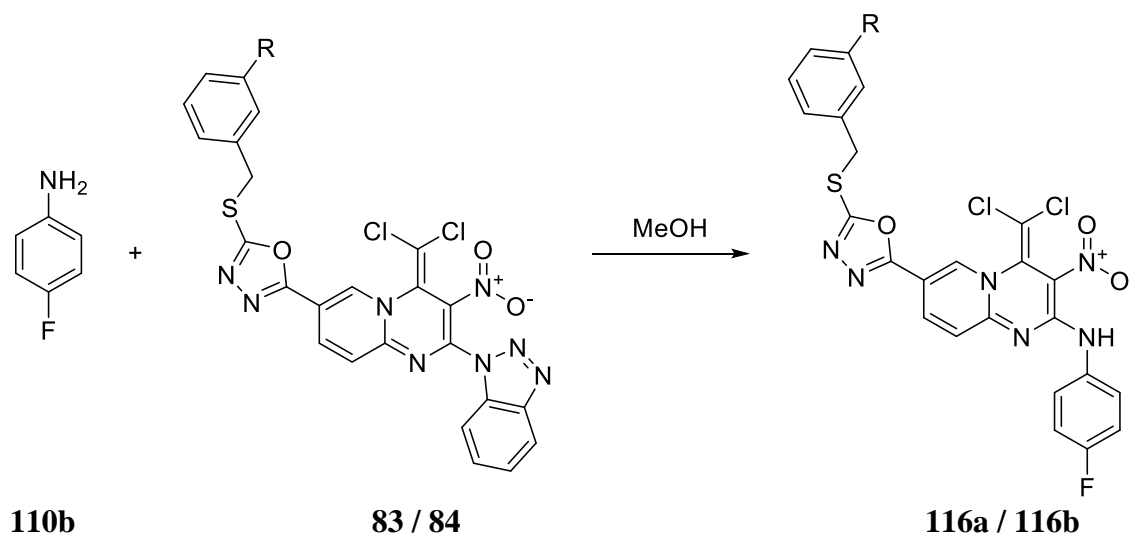
Die Darstellung von **112** bedarf einer nukleophilen Addition an die 4-Position. Das Kohlenstoffatom 4 wird durch diese Reaktion chiral, was zur Entstehung eines racemischen Gemisches von **112** führt. Die Aminierung von Doppelbindungen benötigt in der Regel eine Aktivierung der π -Bindung durch Metallierung oder einer Aktivierung der Aminogruppe, um eine radikalische Addition einzugehen.^[113] Da solche aktivierenden Faktoren nicht vorlagen, muss davon ausgegangen werden, dass die Chlorsubstituenten der Methylengruppe und die Nitrogruppe eine ausreichend hohe elektrophile Aktivierung für die Additionsreaktion bewirkten. Als einziges Beispiel für eine solche nukleophile Additionsreaktion an eine Dichlormethylengruppe dient eine Arbeit von GUIRADO. Es wurden sowohl alkyliche, phenylische als auch benzyliche Amine mit dem Amid **113** zur Reaktion gebracht. In Schema 73 wird als Beispiel die Reaktion mit Benzylamin (**114**) zum

Additionsderivat **115** gezeigt. Die Reaktion ließ sich aber nicht auf andere Systeme anwenden.^[114]



Schema 73: Nukleophile Addition an die Dichlormethylengruppe nach GUIRADO.^[114]

Es wurde versucht, entsprechend der Reaktion aus Schema 72 ein analoges Derivat zu **112** aus dem 7-Methylderivat **52** und dem 7-Fluorderivat **57** mit 4-Fluoranilin (**110b**) darzustellen. Weder die Verlängerung der Reaktionszeit, Erhöhung der Temperatur noch die Vergrößerung der Anilinkonzentration bis hin zur Verwendung des Anilins als Lösungsmittel führten zu einer entsprechenden Reaktion. Dies lässt den Schluss nahe, dass es sich bei der Darstellung des Diamins **112** um einen Sonderfall handeln muss.



Schema 74: Darstellung der Oxadiazolderivate **116a** und **116b**.

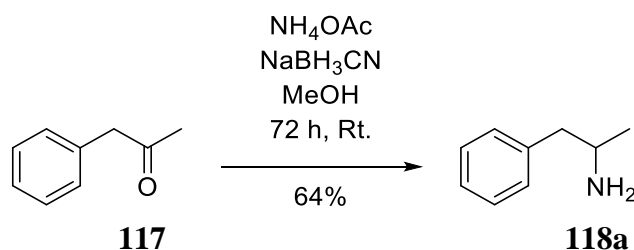
Tabelle 13: Ergebnisse der Darstellung der Oxadiazolderivate **116a** und **116b**.

Edukt	R	Bedingungen	Produkt	Ausbeute
83	H—*	6 h, 50 °C	116a	72%
84	F ₃ C—*	16 h, Rt.	116b	48%

Das 1,3,4-Oxadiazol **83** sowie das entsprechende Trifluormethylderivat **84** wurden ebenfalls mit 4-Fluoranilin (**110b**) in Methanol umgesetzt. Dabei wurden die entsprechenden Produkte durch Säulenchromatographie sauber erhalten. Auf Grund der schlechten Löslichkeit von **83** wurde die Reaktionstemperatur auf 50 °C erhöht. Dadurch wurde ein Abschluss der Reaktion nach bereits 6 h mit einer Ausbeute von 72% des Produkts **116a** ermöglicht. Die Darstellung des Trifluormethylderivats **116b** unter denselben Bedingungen war hingegen nicht möglich, da bei den erhöhten Temperaturen eine Zersetzung stattfand. Eine vollständige Umsetzung wurde bei Raumtemperatur nach 16 h beobachtet, wobei nur eine Ausbeute von 48% realisiert werden konnte (s. Schema 74).

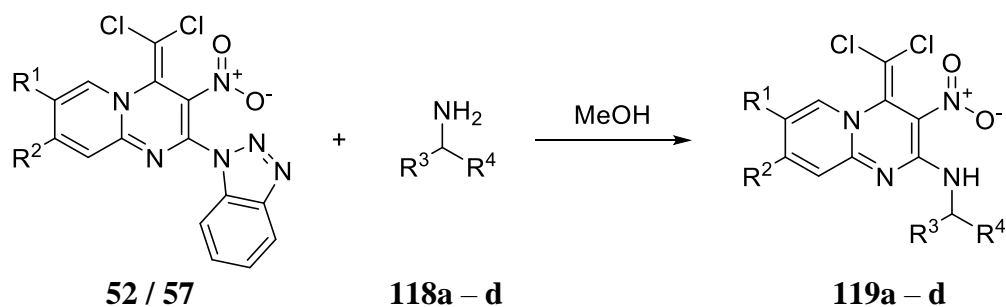
Die Verbindungen **116a** und **116b** sind die finale Stufe aus der Syntheseriehe zur Darstellung von biologisch aktiver Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine mit einem Oxadiazolylrest.

Als nächstes sollte die Möglichkeit einer Reaktion mit Aminen untersucht werden, die sowohl aliphatische als auch aromatische Gruppen beinhalten. Zu diesem Zweck boten sich Benzylamine an. Spannend ist in diesem Zuge auch die Verwendung chiraler Amine. Dafür wurde zunächst aus 1-Phenylpropan-2-on (**117**) mit Ammoniumacetat und Natriumcyanoborhydrid in Methanol nach 72 h das 1-Phenylpropyl-2-amin (**118a**) mit einer Ausbeute von 64% nach einer Vorschrift von KINBARA dargestellt (s. Schema 75).^[115] Phenylethylamine wie **118a** zeigen auf Grund ihrer Ähnlichkeit zum Dopamin eine hohe Aktivität gegenüber Dopamin D2 Rezeptoren im menschlichen Gehirn. Das Amin **118a** wird gegen die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung und Narkolepsie eingesetzt.^[116] Dies eröffnet über diese Struktur die Möglichkeit einer neuronalen Aktivität des entstehenden Pyrido[1,2-*a*]pyrimidins.



Schema 75: Darstellung von 1-Phenylpropyl-2-amin (**118a**) nach KINBARA.

Diese aliphatisch-aromatischen Amine wurden mit **52** und **57** in Methanol bei Raumtemperatur umgesetzt. Auf diesen Wegen konnten mit guten Ausbeuten zwischen 85 – 95% die Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine **119a – d** dargestellt werden (s. Schema 76 und Tabelle 14).



Schema 76: Substitution von **52 / 57** mit aliphatisch-aromatischen Aminen zur Darstellung von **119a – d**.

Tabelle 14: Ergebnisse der Substitution von **52 / 57** mit aliphatisch-aromatischen Aminen zur Darstellung von **119a – d**.

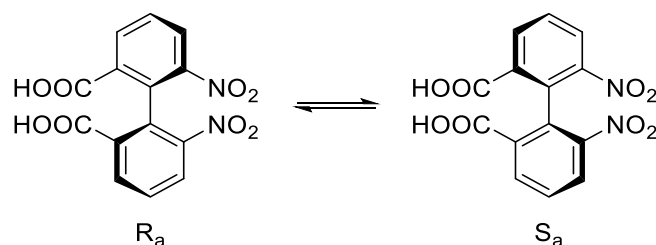
R¹	R²	R³	R⁴	Bedingungen	Produkt	Ausbeute
F – *	H – *	H ₃ C – *		24 h, Rt.	119a	85%
H – *	H ₃ C – *	H ₃ C – *		72 h, Rt.	119b	87%
H – *	H ₃ C – *	H – *		14 h, Rt.	119c	94%
H – *	H ₃ C – *	H – *		17 h, 0 °C - Rt.	119d	95%

Die Ergebnisse der Synthesen mit den chiralen Aminen ergaben im ¹³C-NMR Spektrum ungewöhnliche Signalverdopplungen. Am Beispiel von **119a** wiesen die zum chiralen Kohlenstoffatom benachbarten Kohlenstoffatome Signale für C1^I bei 41.10 und 41.86 ppm und für C3^I bei 20.18 und 19.77 ppm. Weiterhin konnte für die Kohlenstoffatome des Phenyrrings ein weiterer Signalsatz aufgrund des Auftretens von Diastereomeren festgestellt werden. Die Kohlenstoffatome C2^{II}, C6^{II} (128.24, 128.02 ppm) und das Kohlenstoffatom C4^{II} (126.26, 126.99 ppm) besitzen einen doppelten Signalsatz. Solche doppelten Signalsätze treten in Fällen auf, in denen zwei optische Information im System vorhanden sind, was zur Bildung von Diastereomeren führt. Durch die Reaktionen mit den chiralen Aminen wurde aber nur eine optische Information dem System hinzugefügt. Diastereomere sind in der Regel aber chemisch unterscheidbar. Bestenfalls hätte das Auftreten der Diastereomere bereits bei der Dünnschichtchromatografie bemerkt werden können, da Diastereomere nicht den gleichen Retentionsfaktor haben müssen, aber in diesem Fall den gleichen haben. Weiterhin ist es - in Bezug auf die NMR-Spektroskopie von Diastereomeren

- wichtig zu wissen, dass diese keine unterschiedlichen Signale im NMR erzeugen müssen, aber können, was auf zufällige Isochronie zurückzuführen ist.

Fraglich ist, an welchem Punkt im System eine weitere optische Information vorliegt. Zunächst ist das Aminstickstoffatom zwar formal chiral, aber durch die geringe Energie, die die Inversion benötigt, liegt eine Konfiguration nicht dauerhaft vor. Weitere Stereozentren sind nicht zu finden. Vorstellbar wäre aber eine entsprechende Rotationsbarriere zwischen der Dichlormethylengruppe und der Nitrogruppe. Diese könnte bei entsprechender Höhe eine Atropisomerie darstellen, was als weitere Stereoinformation hinreichend für das Auftreten der Diastereomere wäre.

Erstmals wurde das Phänomen der Atropisomerie von CHRISTIE und KENNER 1922 für die 6,6'-Dinitro-2,2'-diphensäure beschrieben (s. Schema 77).^[117]



Schema 77: Von CHRISTIE und KENNER 1922 für die 6,6'-Dinitro-2,2'-diphensäure beschriebene Atropisomerie.^[117]

Zur Identifikation dieser Isomerie muss ein genauerer Blick in die Möglichkeiten der Spektroskopie gewagt werden. Die Energie der Rotationsbarriere hängt mit der Lebenszeit eines Isomers und damit umgekehrt proportional mit der Frequenz der Spektroskopiemethode zusammen. Dies lässt sich anschaulich an folgender Formel zeigen:

$$\tau = \frac{1}{2\pi\Delta\nu}$$

τ ist die Lebenszeit eines Isomers. $\Delta\nu$ ist der Unterschied in den Frequenzen.^[118]

Ein typischer Wert für die IR- oder Ramanspektroskopie liegt bei 20 cm^{-1} . Eine Lebenszeit eines Isomers von 10^{-12} Sekunden wird bereits separate Signale ergeben. Folglich können unterschiedliche Isomere mit einer Lebenszeit größer als 10^{-11} Sekunden detektiert werden. Damit werden bereits Rotamere eines Ethanmoleküls differenzierbar. Die Rotationsbarriere von Ethan liegt bei 3 kcal/mol und die Rotationskonstante, die mit diesem Wert durch die EYRING-Gleichung berechnet werden kann, beträgt dann 10^{-11} Sekunden.^[118]

In der NMR-Spektroskopie ist der Abstand zwischen zwei Signalen typischerweise zwischen 10 bis 100 Hz groß. Wenn also die Lebenszeit zwischen zwei Zuständen 10^{-1} bis 10^{-2} Sekunden groß ist, können diese separat detektiert werden.^[119]

Als nächstes ist zu klären, ob die Rotationsbarriere groß genug ist, damit die entstehenden Isomere separierbar sind. Die Literatur gibt dafür eine Halbwertszeit von 10^3 Sekunden als minimale Lebensdauer eines Isomers an, um chemisch isoliert werden zu können.^[118]

Mit Hilfe der dynamischen NMR-Spektroskopie kann die Koaleszenztemperatur bestimmt werden. Es wird dem System so viel Energie hinzugefügt, bis die Aufspaltung verschwindet und nur noch ein Signal vorliegt. Wenn zwei Singulets durch Erhöhung der Temperatur zu einem verschmelzen sollen, kann für die Rate die unten angegebene Formel für k_c genutzt werden. Die Koaleszenztemperatur wird anschließend zur Berechnung der freien Aktivierungsenergie für die Rotation verwendet.^[120,121]

$$k_c = \frac{\pi}{\sqrt{2}} \Delta\nu$$

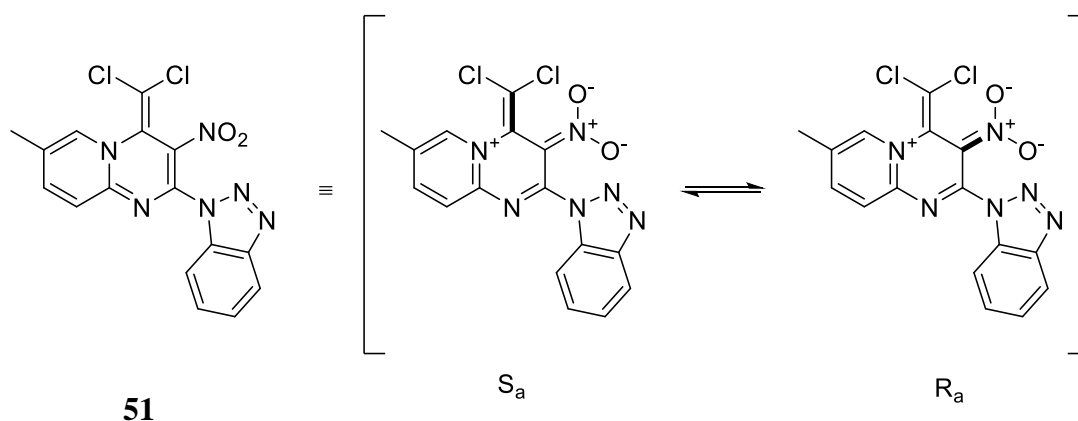
$$\Delta G_c^\ddagger = -4.57 \cdot 10^{-3} \cdot T_c \cdot \left[10.32 + \log_{10} \frac{T_c}{k_c} \right]$$

Für eine Halbwertszeit von 10^3 Sekunden können die Werte der Tabelle 15 als Grenzwerte angewendet werden. Diese Werte geben an, wie hoch die Rotationsenergie sein muss, damit eine Halbwertszeit von 10^3 Sekunden bei der entsprechenden Temperatur gegeben ist (s. Tabelle 15). Die Werte wurden erhalten, indem mit einem reinen Isomer begonnen und die Energie zum Erreichen des Gleichgewichts ($K = 1$) zwischen beiden Isomeren ermittelt wurde.

Tabelle 15: Die für eine Halbwertszeit von 10^3 Sekunden benötigte freie Aktivierungsenergie (ΔG_c^\ddagger).^[121]

Temperatur [K]	K = 1.0 ΔG_c^\ddagger [kcal/mol]
200	14.73
250	18.52
300	22.34
350	26.17
400	30.01
450	33.87

In einer Arbeit von LAPLANTE wurde die Bedeutung der Atropisomerie für die Wirkstoffforschung untersucht. Im Zuge dieser Arbeit wurden eine Reihe von Verbindungen mit steigender Rotationsbarriere miteinander verglichen. Dabei wurden die Werte für die Rotationsenergie sowohl chemisch bestimmt als auch quantenchemisch (HF/6-31G**, Jaguar 7.0) berechnet. Ein Vergleich zwischen den berechneten und experimentellen Werten zeigte eine hohe Übereinstimmung. Vor allem bei niedrigen Energien konnten die Werte zwischen $1 - 5 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ abweichen. Es wird aber darauf hingewiesen, dass quantenchemisch berechnete Energien hinreichend die Größenordnung der Rotationsbarriere bestimmen können.^[122] Aus diesem Grund wurde für die Struktur **51**, für die eine Röntgenstrukturanalyse vorliegt, bei der sowohl die R_a als auch S_a Konfiguration zu finden war, quantenchemische Berechnungen ausgehend von den Daten der Röntgenstrukturanalyse durchgeführt. In Schema 78 sind die Strukturen von **51** zu sehen. Das Diagramm 2 zeigt den Verlauf der relativen Energie in Abhängigkeit zum Diederwinkel zwischen der Nitrogruppe und der Dichlormethylengruppe. Die komplette Geometrieoptimierung wurde mit dem Dichtefunktional PBE0, der Dispersionskorrektur D3 und N31G6** als Basisatz durchgeführt, und die berechneten Minima der Strukturen wurden als wahre Minima durch die Abwesenheit von imaginären Schwingungen in der ersten Ableitung bewiesen.



Schema 78: Die Isomere von **51**, deren Röntgenstrukturanalysedaten als Grundlage für die quantenchemische Berechnung der Rotation dienen.

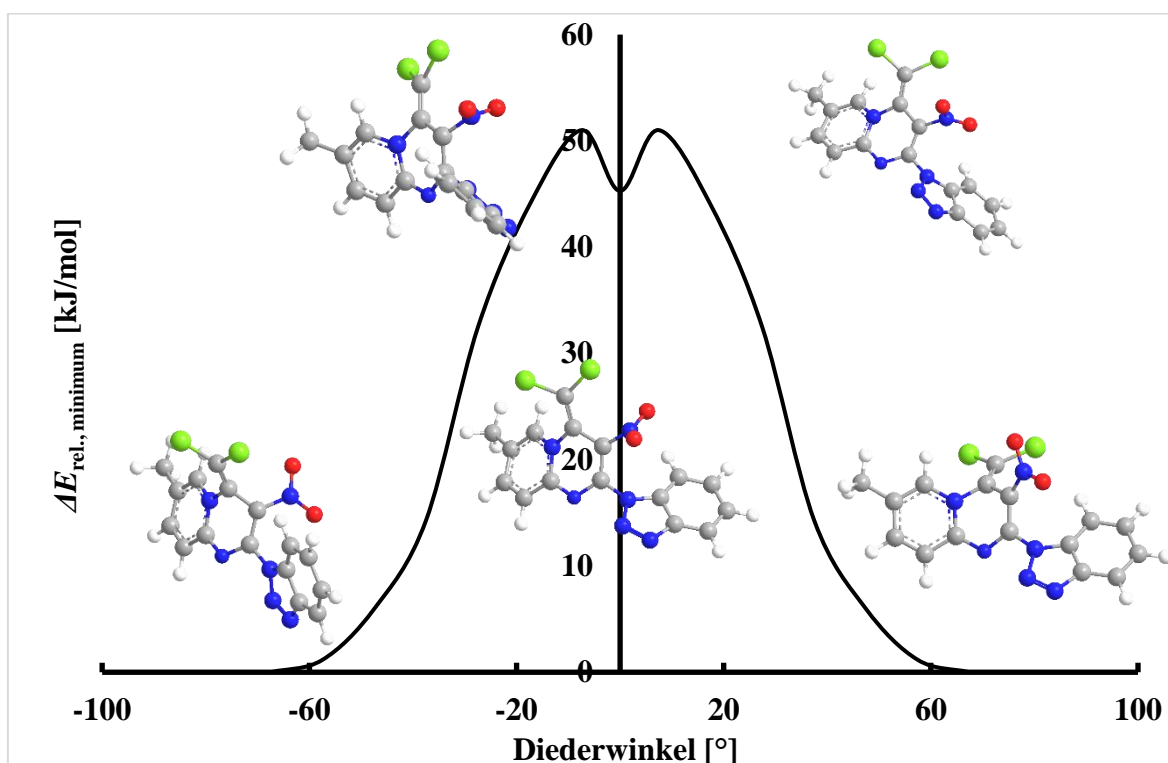


Diagramm 2: Quantenchemisch berechneter Diederwinkel in Abhängigkeit zur relativen Energie von **51**.

Im Diagramm 2 sind die relativen Energien der berechneten Übergangszustände der Rotation vom S_a Isomer (links) zum R_a Isomer (rechts) gegen den Diederwinkel aufgetragen. Die Maxima, die in Diagramm 2 zu sehen sind, betragen $51 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ bei 298 K. Dies entspricht einer Aktivierungsenergie für die Rotation bei Raumtemperatur von $12.2 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$. Da dieser Wert im Vakuum berechnet wurde, muss für die Realität im Lösungsmittel ein erhöhter Wert erwartet werden.

Zur genauen Bestimmung des Wertes wird die Koaleszenztemperatur bestimmt. Dafür wurde eine Probe der Verbindung **119b** langsam erwärmt, und ^{13}C -NMR-Spektren wurden bei verschiedenen Temperaturen gemessen (s. Abbildung 8). Die Koaleszenz kann bei 37°C oder 310 K festgestellt werden. Es ergibt sich eine Aktivierungsenergie ΔG_c^\ddagger von $15.43 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$.

$$k_c = \frac{\pi}{\sqrt{2}} \Delta v$$

$$\Delta G_c^\ddagger = -4.57 \cdot 10^{-3} \cdot T_c \cdot \left[10.32 + \log_{10} \frac{T_c}{k_c} \right]$$

$$\Delta G_c^\ddagger = -4.57 \cdot 10^{-3} \cdot 310 \text{ K} \cdot \left[10.32 + \log_{10} \frac{310 \text{ K}}{\frac{\pi}{\sqrt{2}} \cdot 39.8 \text{ Hz}} \right] \approx -15.43 \frac{\text{kcal}}{\text{mol}}$$

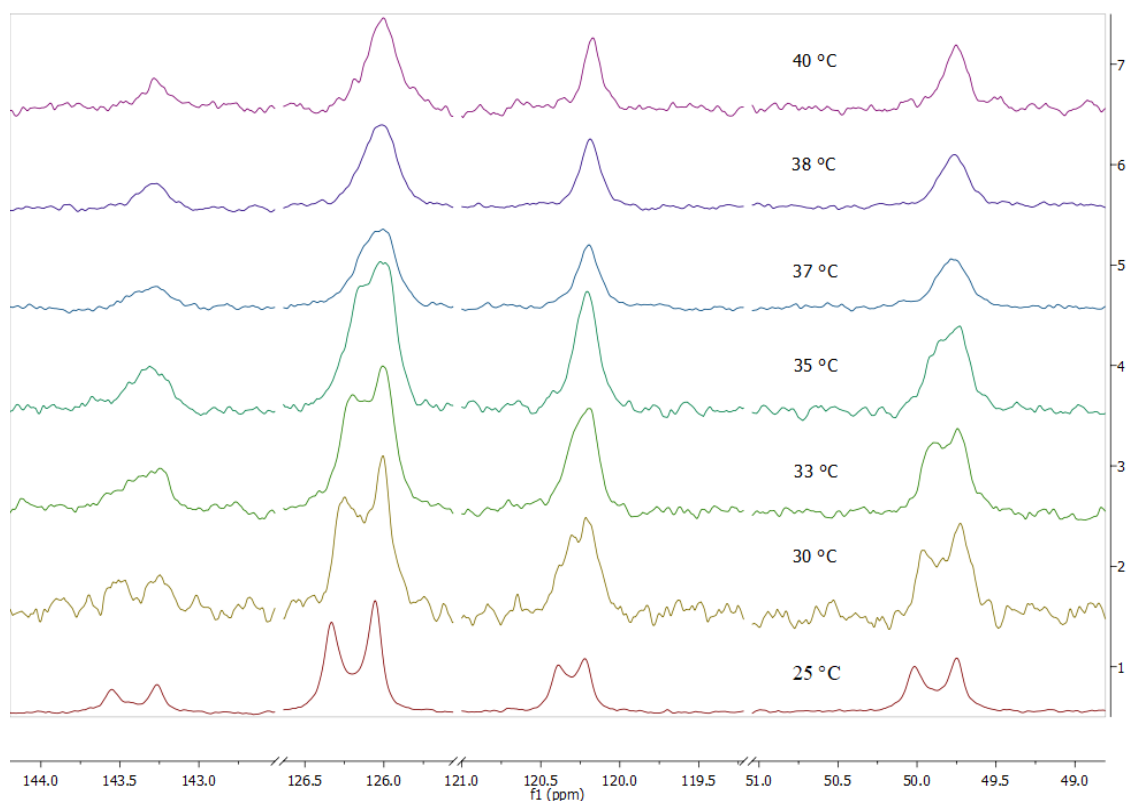
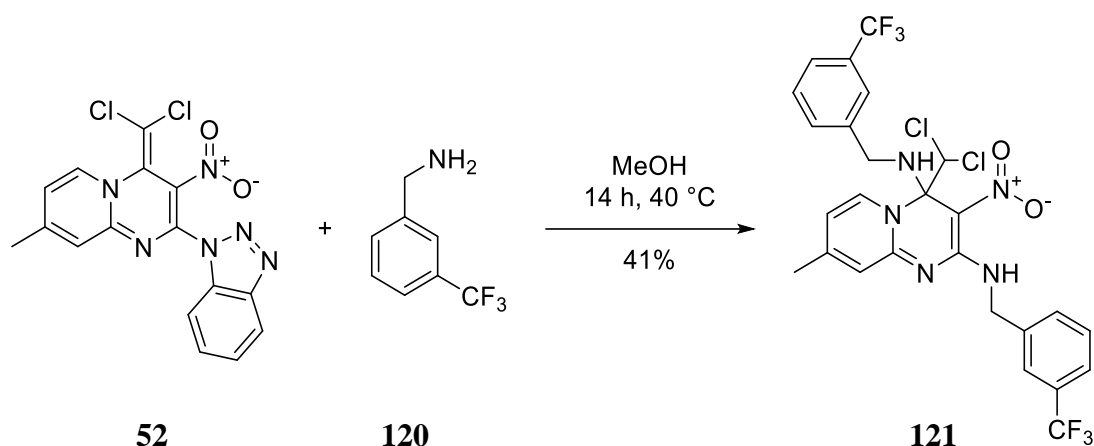


Abbildung 8: ^{13}C -NMR-Spektren der Verbindung **119b** bei verschiedenen Temperaturen zur Bestimmung der Koaleszenztemperatur.

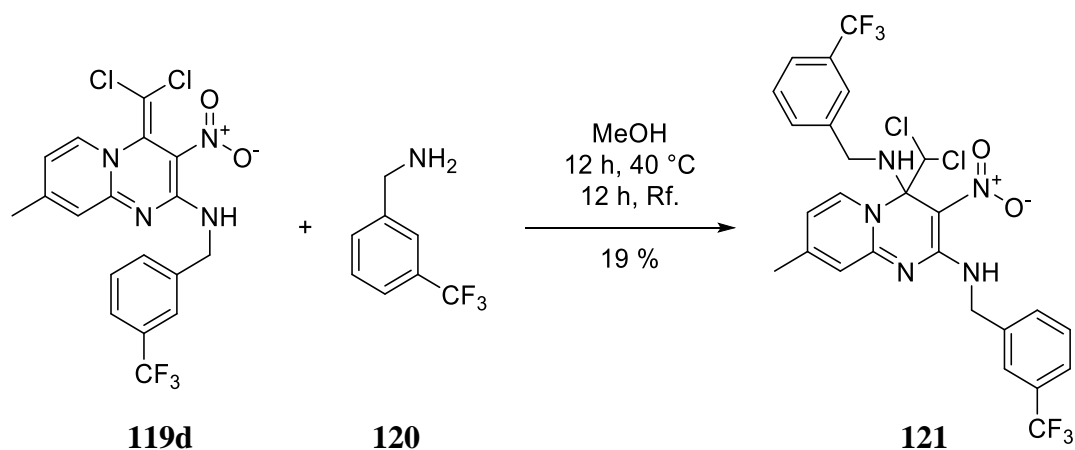
Hinreichend konnte die freie Aktivierungsenergie für die Rotation bereits durch die quantenchemische Berechnung im Vakuum mit $12.2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ bestimmt werden. Der durch dynamische NMR-Spektroskopie experimentell bestimmte Wert von $15.43 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ liegt nahe dem berechneten und ist wie erwartet auf Grund des Einflusses des Lösungsmittels höher. Somit liegt in den in dieser Arbeit vorgestellten Verbindungen, die eine Dichlormethylengruppe und eine Nitrogruppe besitzen, eine Rotationsbarriere auf Grund einer Atropisomerie vor, auch wenn die hier vorliegenden Atropisomere bei Raumtemperatur in der Praxis nicht isolierbar waren.

Der erste Versuch, **119d** ausgehend von *m*-Trifluormethylbenzylamin (**120**) darzustellen, wurde bei 40 °C für 14 h durchgeführt. Die Ausbeute war auf Grund der zusätzlichen Bildung des Nebenprodukts **121** gering. Deshalb wurde die Synthese bei tieferen Temperaturen wiederholt, um mit hohen Ausbeuten die saubere Substanz **119d** zu erhalten (s. Schema 76). Das Nebenprodukt **121** konnte durch Säulenchromatographie mit einer Ausbeute von 41% erhalten werden (s. Schema 79). Es stellte sich heraus, dass erneut eine nukleophile Addition an der 4 Position stattgefunden hatte.



Schema 79: Überraschende Darstellung des Benzylderivats **121**.

Danach wurde untersucht, ob die Darstellung von **121** ebenfalls ausgehend von **119d** gelingt. Das würde Hinweise darauf liefern, dass die Verbindung **119d** als Zwischenprodukt im Mechanismus der Reaktion vorliegt. Die Reaktion gelang mit einer Ausbeute von 19% (s. Schema 80). Die Reaktion verlief schleppend, weswegen die Zeit um 12 h verlängert und die Temperatur erhöht wurden. Es konnte während der gesamten 24 h eine Zersetzung beobachtet werden, was die geringe Ausbeute erklärt. Weiterhin schließt diese geringe Ausbeute nicht aus, dass ggf. zunächst die nukleophile Addition an der 4-Position bei **52** stattfindet und erst anschließend die Substitution in 2-Position. Versuche, die Ausbeute durch die Zugabe von 1*H*-Benzotriazol (**26**) zu erhöhen, erbrachten keine Verbesserung. Es wurde vermutet, ob das substituierte 1*H*-Benzotriazol (**26**) eine Rolle für den Erfolg der nukleophilen Addition spielen könnte.

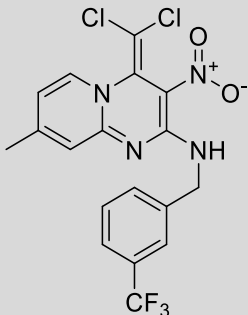
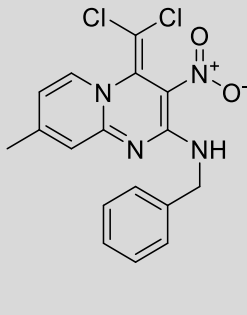
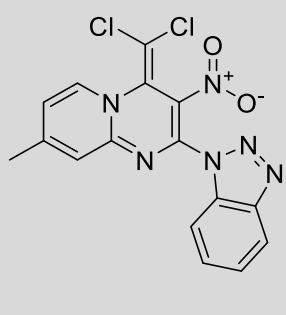
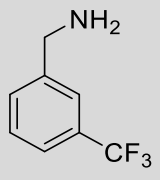
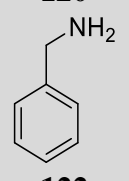


Schema 80: Darstellung von **121** ausgehend von **119d**.

Die Umsetzung von **119d** mit unsubstituiertem Benzylamin (**122**) zu einem analogen Produkt wie **121** gelang nicht. Ebenfalls misslingen die Umsetzung von 3-Trifluormethylbenzylamin (**120**) mit dem Benzylaminderivat **119c**, sowie die Umsetzung von **52** mit Benzylamin (**122**) analog zu den Bedingungen aus Schema 79 (s. Tabelle 16). Damit scheint die Darstellung von **121** ein besonderes Zusammenspiel zwischen dem

Trifluormethylbenzylamin **120** und dem Pyrido[1,2-*a*]pyrimidin **52** zu sein und damit nicht auf andere Benzylamine anwendbar.

Tabelle 16: Zusammenfassung der Kreuzversuche zur nukleophilen Addition in 4-Position mit Benzylaminen.

Edukt 1			
			
Edukt 2			
	119d	119c	52
 120	19%, 121 , Reaktion an 4-Position	keine Reaktion	41%, 121 , Reaktion an 2- und 4-Position
 122	keine Reaktion	keine Reaktion	94%, 119c , Reaktion nur an 2-Position

Vom Benzylaminderivat **119c** konnten aus einer DMSO – Wasser – Lösung gelbe Einkristalle gewonnen werden, die röntgenstrukturanalytisch untersucht wurden.

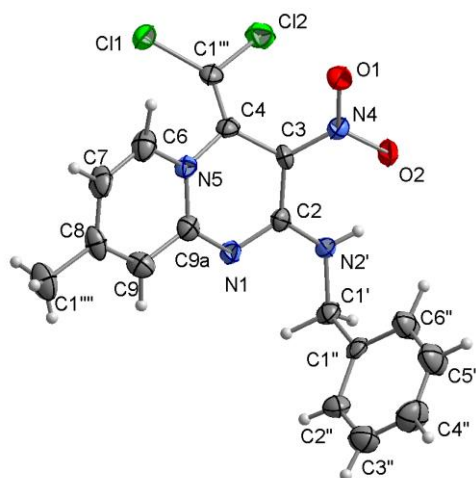
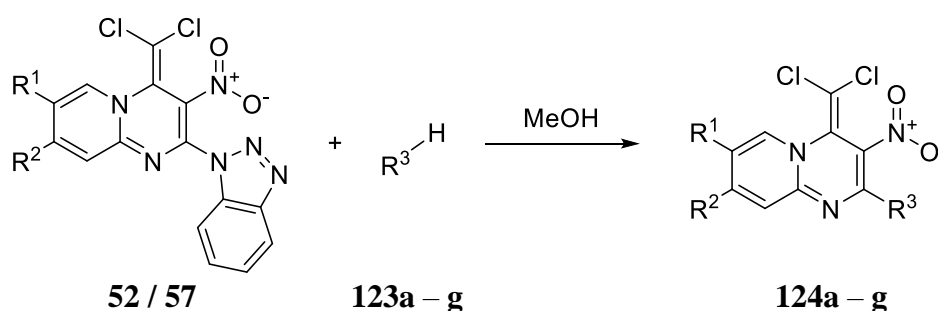


Abbildung 9: Kristallstruktur von *N*-Benzyl-4-(dichlormethylen)-8-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidinyl-2-amin (**119c**).

Die Verbindung kristallisierte im monoklinen Kristallsystem in der Raumgruppe $P2_1/c$ aus. In der Struktur ist ein Ausbau einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen einem Sauerstoffatom der Nitrogruppe und dem Aminwasserstoffatom zu erkennen. Die Länge der Wasserstoffbrücke beträgt 2.117 Å und ist damit geringfügig länger als die in der Literatur angegebenen 2.0 Å für Wasserstoffbrückenbindungen.^[123] Im Fall der als schwächer geltenden Nitro-Wasserstoffbrückenbindung wird als Limit ein Wert von 2.62 Å bei einem Durchschnitt von 2.30 Å von ALLEN gefunden.^[124] Eine solche Wasserstoffbrückenbindung wird für alle dargestellten sekundären Amine angenommen und begründet auch die Tieffeldverschiebung der Signale der Stickstoffprotonen in den gemessenen ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen.

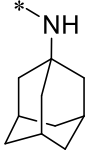

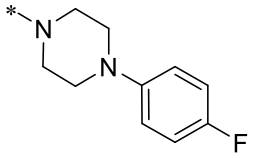
Als nächster Schritt erfolgte die Substitution mit den aliphatischen Aminen **123a – g** in der 2-Position von **52** und **57** zu den Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinen **124a – g**. Hier wurden vor allem Amine gewählt, die bereits in der Literatur in biologisch aktiven Molekülen gefunden werden konnten.



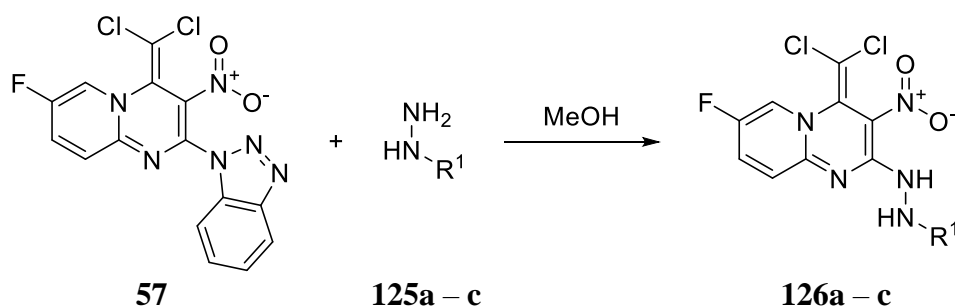
Schema 81: Substitution von **52 / 57** mit den aliphatischen Aminen (**123a – g**) zur Darstellung von **124a – g**.

Tabelle 17: Ergebnisse der Substitution von **52 / 57** mit den aliphatischen Aminen (**123a – g**) zur Darstellung von **124a – g**.

R¹	R²	R³	Amine	Bedingungen	Produkt	Ausbeute
F – *	H – *		123a	i) 16 h, Rt. ii) 5 h, 45 °C	124a	88%
F – *	H – *		123b	20 h, Rt.	124b	89%
F – *	H – *		123c	4 h, 40 °C	124c	79%
F – *	H – *		123d	18 h, Rt.	124d	54%

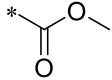
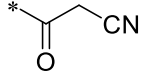
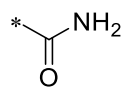
F—*	H—*		123e	18 h, Rt.	124e	48%
H—*	H ₃ C—*		123c	6 h, 40 °C	124f	80%
F—*	H—*		123g	20 h, Rt.	124g	72%

Zur Klasse der stark nukleophilen Stickstoff-verbindungen werden auch die Hydrazine gezählt. Diese meist als toxisch eingeordnete Stoffgruppe wurde ebenfalls als potentiell Aminatedukt für die Umsetzung mit Pyrido-[1,2-*a*]pyrimidinen untersucht. Umsetzungen von unterschiedlichen Benzotriazolyl-pyrimidinen mit Phenylhydrazin schlugen fehl. Zunächst konnte eine Abnahme der Eduktkonzentration beobachtet werden, wenngleich kein definiertes Produkt gebildet wurde. Der Verlauf der Reaktion lässt eine Zersetzung vermuten. Der Wechsel des Lösungsmittels sowie das Absenken der Temperatur brachte keine Erfolge bezüglich der Reaktionskontrolle. Da davon ausgegangen wurde, dass sowohl das primäre als auch das sekundäre Amin des Phenylhydrazins eine Reaktion eingehen können, sowie, dass die Nukleophilie deutlich erhöht ist im Vergleich zu den zuvor erprobten Aminen, wurde nach einer Möglichkeit gesucht die Nukleophilie des sekundären Aminstickstoffatoms zu verringern. Dies führte zur Erprobung der Substanzklasse der Hydrazide. Als Nukleophile wurden die Hydrazide **125a – c** mit dem Fluorbenzotriazolyl-derivat **57** in Methanol umgesetzt. Auf diesem Weg entstanden die Hydrazidderivate **126a – c** in guten Ausbeuten von 79 – 91% (s. Schema 82 und Tabelle 18).

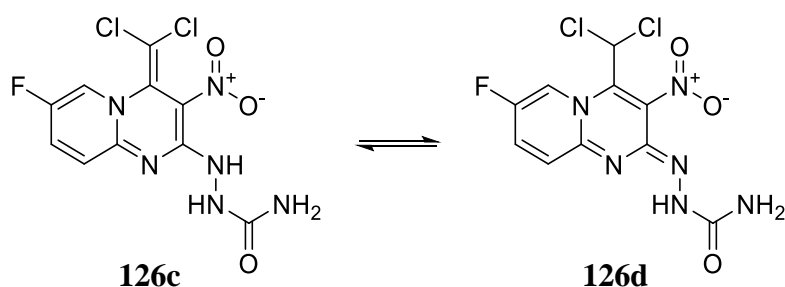


Schema 82: Substitution von **57** mit den Hydraziden **125a – c** zur Darstellung von **126a – c**.

Tabelle 18: Ergebnisse der Substitution von **57** mit den Hydraziden **125a – c** zur Darstellung von **126a – c**.

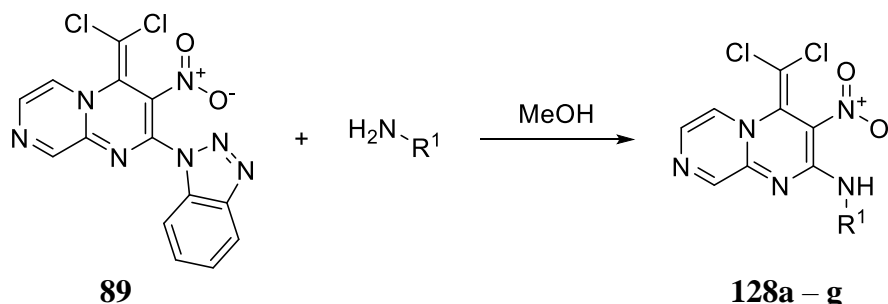
R¹	Amin	Bedingungen	Produkt	Ausbeute
	125a	72 h, Rt.	126a	91%
	125b	i) 16 h, Rt. ii) 24 h, 50 °C	126b	86%
	125c	72 h, Rt.	126c	79%

Es lässt sich zusammenfassen, dass die Hydrazide **125a – c** im Vergleich zu den Aminen schwerfälliger eine Reaktion mit dem Benzotriazolylderivat **57** eingehen. Die Reaktion des Cyanohydrazids **125b** startete erst bei 50 °C. Das entstandene Semicarbazidderivat **126c** zeigte im NMR-Spektrum die Ausbildung eines tautomeren Gleichgewichts (s. Schema 83). So konnte im ¹H-NMR-Spektrum als Verunreinigung das tautomere Semicarbazon **126d** identifiziert werden.

**Schema 83:** Tautomeres Gleichgewicht des Semicarbazidderivates **126c**.

Das Pyrazino[1,2-*a*]pyrimidinderivat **89** wurde ebenfalls mit einer Auswahl von unterschiedlichen primären Aminen (**110a – b**, **123c**, **127a – d**) in Methanol zu den substituierten Derivaten **128a – g** umgesetzt (s. Schema 84 und Tabelle 19). Im Fall der Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinderivate, die mit Aminen substituiert wurden, zeigen sich die Pyrazino[1,2-*a*]pyrimidinderivate als bathochrom verschobene Substanzen mit einem rot-orangen Farbspektrum. Verantwortlich für diesen Effekt ist das zusätzliche Ringstickstoffatom. Die Löslichkeiten der Verbindungen sind in einigen Fällen überraschend. Bislang erhöhte eine Trifluormethylgruppe die Löslichkeit der in dieser Arbeit vorgestellten Verbindungen deutlich. Dahingegen ist die Verbindung **128d** nur geringfügig besser löslich als die anderen Verbindungen dieser Reihe. Ähnliches kann bei der Verbindung **128f** beobachtet werden. Das Sulfanilamid **127d** wurde nicht nur auf Grund dessen bekannter

antibiotischer Wirkung für die Reaktion ausgewählt, sondern auch um die Löslichkeit der erhaltenen Verbindungen zu erhöhen.^[127]



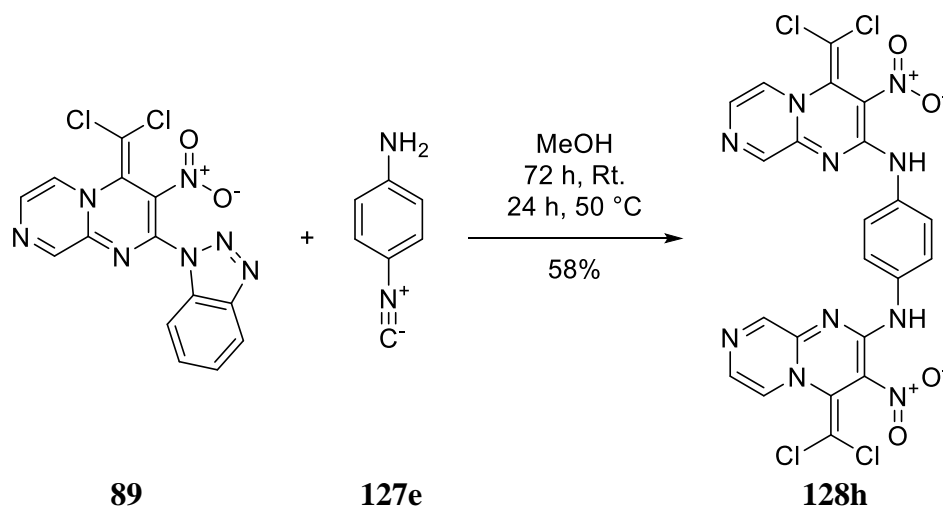
Schema 84: Substitution von **89** mit unterschiedlichen Aminen zur Darstellung von **128a – g**.

Tabelle 19: Ergebnisse der Substitution von **89** mit unterschiedlichen Aminen zur Darstellung von **128a – g**.

R^1	Amin	Bedingungen	Produkt	Ausbeute
	110a	3 d, Rt.	128a	87%
	110b	3 h, 38 °C	128b	70%
	127a	2 d, 48 °C	128c	89%
	127b	7 h, 50 °C	128d	79%
	127c	i) 2 h, Rt. ii) 3 h, 48 °C	128e	97%
	127d	2 d, 48 °C	128f	86%
	123c	CHCl_3 , 5 h, Rt.	128g	80%

Eine Steigerung der Löslichkeit konnte allerdings nicht festgestellt werden. Das Cyclopropylaminderivat **128g** zeigte dagegen eine ausgezeichnete Löslichkeit. Es konnte in Chloroform, aber nicht in Methanol dargestellt werden, da es in Alkoholen kein definiertes Produkt ergab. Durchweg wurden die Verbindungen in guten Ausbeuten dargestellt.

Die Umsetzung von **89** mit 4-Aminophenylisonitril (**127e**) führte zur Bildung eines unerwarteten Produkts. Anstelle des erwarteten Isocyanidderivats analog den zuvor gezeigten Reaktionen (s. Schema 84) gelang die Darstellung des Dimers **128h** (s. Schema 85).

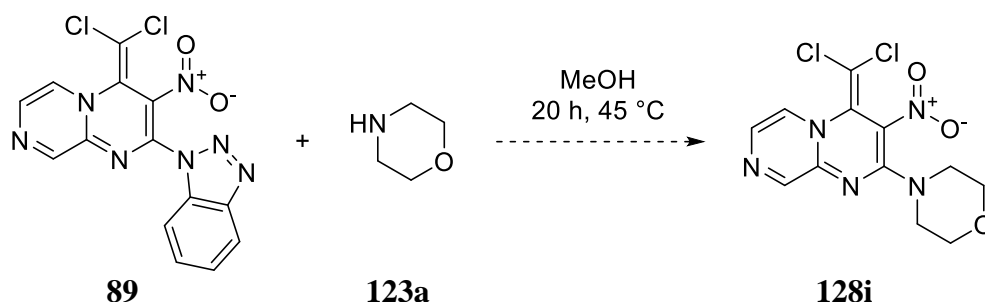


Schema 85: Substitution von **89** zur Darstellung von **128h**.

Zunächst wurde untersucht, ob die Reaktion reproduzierbar ist, und im Anschluss wurde eine Optimierung durchgeführt. Die maximal erzielbare Ausbeute liegt bei 58%. Eine mögliche Erklärung für den Verlauf der Reaktion wäre eine Hydrolyse des Isocyanids und ein damit einhergehender Abbau zum Amin und zur Ameisensäure.

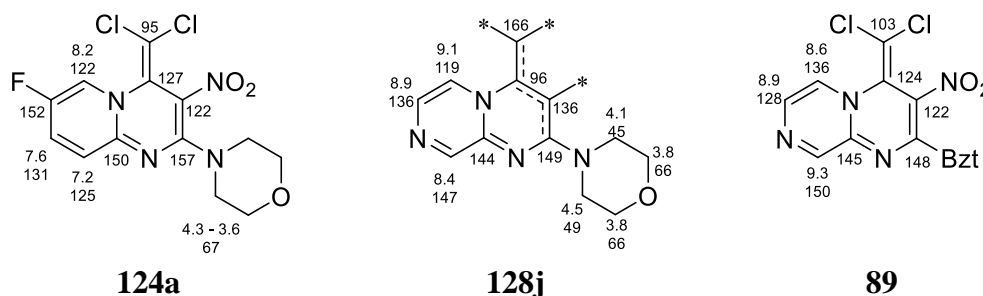
Eine solche Hydrolyse verschiedener Isocyanide wurde von ITO beschrieben. In hohen Ausbeuten gelang die Hydrolyse mit einem Gemisch aus Wasser und Methanol im Verhältnis 1:1 mit 2% HCl bei Raumtemperatur innerhalb von 1 h.^[128] Es wurde jedoch kein Beispiel in der Literatur gefunden, bei dem eine solche Hydrolyse ohne Säure in Methanol beobachtet wurde. Trotzdem würde es den ungewöhnlichen Verlauf der Reaktion erklären.

Neben den primären Aminen als potenzielle Reaktionspartner mit dem Pyrazinderivat **89** wurde auch ein sekundäres Amin untersucht. Die Umsetzung des Benzotriazolylderivats **89** mit Morpholin (**123a**) in Methanol bei 45 °C ergab zunächst bei Betrachtung des Protonenspektrums das erwartete Morpholinderivat **128i**. Ebenfalls bestätigten die Anzahl der Signale im Kohlenstoffspektrum die Struktur. Die ersten Besonderheiten fielen bei der Zuordnung der einzelnen Signale mit Hilfe der 2D-Spektren auf. Durch die wiederholte HRMS-Messung konnte letztlich bestätigt werden, dass es sich bei diesem Produkt nicht um das erwartete Morpholinderivat **128i** handelt. Erwartet wurde für das Natriumaddukt eine Masse von: $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{Na} = 366.01366$. Es konnte aber nur das Natriumaddukt mit fehlenden Chloratomen ($\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3\text{Na} = 296.07580$) als Monomer und Dimer gefunden werden.



Schema 86: Substitution von **89** mit Morpholin (**123a**) zur Darstellung von **128i**.

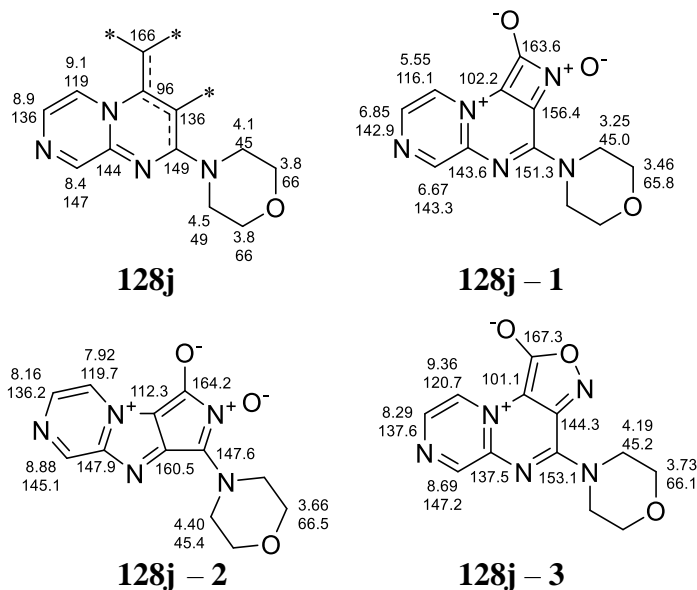
Es muss sich somit um das neue Derivat **128j** mit der Summenformel $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3$ handeln. Die NMR-Messungen bestätigten das Vorhandensein einer Morpholin- und einer Pyrazin-Subeinheit. Dank der 2D-NMR-Messungen konnte ein Großteil der Signale bereits zugeordnet werden und sollte im Vergleich mit ähnlichen Strukturen betrachtet werden, um weitere Aussagen über die Struktur treffen zu können.



Schema 87: Vergleich der ^1H -NMR- (oben) und ^{13}C -NMR-Werte (unten) (in ppm) der Verbindungen **124a**, **128j** und **89**.

Es fallen beim Vergleich der bekannten Strukturen **124a** und **89** mit dem neuen Derivat **128j** mehrere Verschiebungen auf. Einzigartig unter allen Verbindungen dieser Arbeit ist der Tieffeldshift von C9 auf 147 ppm sowie der gleichzeitige Hochfeldshift von C6 auf 119 ppm. Ebenfalls ungewöhnlich für die Pyrazino[1,2-*a*]pyrimidine ist der Wert für C3 von 136 ppm. Weiterhin deutet ein Signal bei 166 ppm auf ein Carbonylkohlenstoffatom hin. Die Position von C7 kann durch das ^1H , ^{13}C -HMBC sowie durch die Kopplungskonstanten bestätigt werden, da sich im ^1H , ^{13}C -HMBC ein Kreuzsignal des Protons von C7 mit dem C4 Kohlenstoffsignal von 96 ppm zeigt. Im IR-Spektrum von **128j** bestätigt ein starkes Signal bei 1689 cm^{-1} eine Carbonyleinheit. Auch ungewöhnlich ist die Verschiebung der Protonen des Morpholinrings. Normalerweise sind die sich zum Stickstoffatom in β -Stellung befindenden Protonen Hochfeld-verschoben. In diesem Fall sind sie aber Tieffeld-verschoben. In Schema 88 werden mögliche Strukturvorschläge und die dazu quantenchemisch berechneten chemischen NMR-Verschiebungen mit den gemessenen Werten verglichen. Die Geometrieoptimierung erfolgte in Spartan'18 im Vakuum mit dem PBE0

Dichtefunktional und dem Basissatz 6-31G*. Die chemischen Verschiebungen wurden unter Verwendung des Basissatzes und des Dichtefunktional ω B97X berechnet.



Schema 88: Quantenchemisch berechnete NMR-Verschiebungen für mögliche Strukturen im Vergleich zu den gemessenen Werten von Verbindung **128j**.

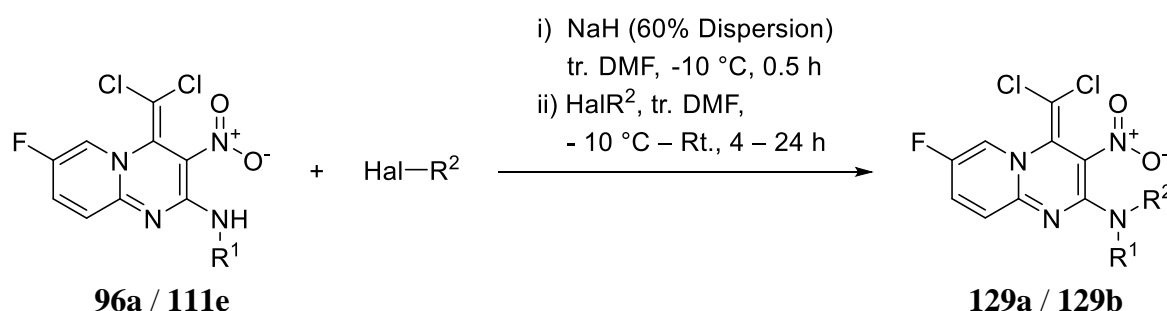
Auf Grund der sonderbaren Verschiebung der Protonen des Morpholinrings kann die Vier-ring-Struktur **128j – 1** ausgeschlossen werden. Weiterhin sind solche Strukturen in der Literatur nicht bekannt und instabil, was gegen die experimentellen Beobachtungen spricht. Mechanistisch wäre das Entstehen der Struktur **128j – 2** schwieriger zu erklären, wobei die Struktur deutlich stabiler als **128j – 1** wäre. Ebenfalls würden die meisten Verschiebungen passen, wobei zwei elementare Verschiebungen stark abweichen, zum einen 112.3 ppm im Vergleich zum gemessenen Wert von 96 ppm und zum anderen 160.5 ppm im Vergleich zum gemessenen Wert von 136 ppm. Einen besseren Kompromiss stellt die Struktur **128j – 3** dar. Die berechneten Verschiebungen passen deutlich besser mit den gemessenen Werten überein und mechanistisch wäre ein Entstehen der Struktur ebenfalls leichter zu erklären. Isoxazolate sind der Literatur bekannt wobei dargestellte betainische Salze, die zumindest eine Vergleichbarkeit des Isoxazolrings mit der Struktur **128j – 3** erlauben würden, von RISITANO zwar beschrieben wurden, aber die Publikation keine ^{13}C -NMR-Spektren enthält.^[129] Auch von anderen Salzen entsprechender Ringstrukturen wurden keine ^{13}C -NMR-Spektren aufgenommen. Für den Aufbau eines 2,1-Benzisoxazol-3(1*H*)-ons ausgehend von 2-Nitrobenzoesäuremethylester unter reduktiven Bedingungen gibt es Nachweise in der Literatur, aber sowohl das Produkt als auch die Reaktion haben nur wenig mit dem hier diskutierten Fall gemeinsam.^[130] Ein Vergleich der chemischen Verschiebungen der Isoxazolkohlenstoffatome von **128j** mit den dargestellten und vermessenen 5-Hydroxy-isoxazolen von SEREBRYANNIKOVA bestätigen weiterhin die vermutete

Struktur hinreichend.^[131] Zusammenfassend kann ausgehend von den gemessenen Spektren, den zusätzlichen quantenchemischen Berechnungen und den möglichen eingeschränkten Vergleichen mit der Literatur die dargestellte Verbindung **128j** als Struktur **128j – 3** identifiziert werden. Da das Züchten eines Einkristalls für eine Röntgenstrukturanalyse nicht möglich war, bleibt weiterhin ein Restzweifel und die Struktur kann nicht sicher festgelegt werden.

Zusammenfassend kann eine ausgedehnte Reaktionsfähigkeit der Benzotriazolylderivate der Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine und der Pyrazino[1,2-*a*]pyrimidine mit unterschiedlichen Stickstoffnukleophilen experimentell belegt werden. Einschränkungen unter den primären und sekundären Aminen wurden nicht bemerkt. Hydrazine eignen sich nicht als Nukleophile wohl aber Hydrazide. Insgesamt konnten die in diesem Kapitel vorgestellten Verbindungen in hohen Ausbeuten und in Teilen auch nachweislich im Multigrammmaßstab dargestellt werden, was einen weiteren Ausbau der Syntheseroute ausgehend von den hier beschriebenen Produkten ermöglicht.

3.5 N-Alkylierung mit Alkylhalogeniden

Die Erkundung der synthetischen Modifizierungsbreite des Grundsystems der in dieser Arbeit vorgestellten Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine rückte die dargestellten sekundären Amine in den Mittelpunkt. Das Potential für weitere Umsetzungen dieser Amine wurde zunächst mit Dimethylsulfat und Methyljodid in trockenem THF untersucht. Eine Reaktion war auch nach Zugabe von Triethylamin als Base nicht festzustellen. Erklärt wird dies mit der Elektronenarmut des Amins durch die Nitrogruppe in *ortho*-Stellung. Der Versuch, das Amin **96a** mit Hilfe von Natriumhydrid zu deprotonieren, gelang und führte zu einer Rotfärbung der Lösung,^[132] als Zeichen für die Erhöhung der Elektronendichte. Nach Zugabe eines Halogenalkans reagierte das Edukt in kurzer Zeit vollständig (s. Schema 89). Zunächst wurde säulenchromatographisch aufgereinigt, was zu schlechten Ausbeuten führte. Diese konnte durch Ausfällen des Produktes aus DMF mit verdünnter Salzsäure und anschließendem Umkristallisieren in Methanol auf bis zu 63% erhöht werden (s. Tabelle 20).



Schema 89: Alkylierung von **96a / 111e** mit unterschiedlichen Alkylhalogeniden zur Darstellung von **129a / 129b**.

Tabelle 20: Ergebnisse der Alkylierung von **96a / 111e** mit unterschiedlichen Alkylhalogeniden zur Darstellung von **129a / 129b**.

Edukt	R ¹	Hal	R ²	Produkt	Ausbeute
111e		I	*-CH ₃	129a	63%
96a		Br		129b	61%

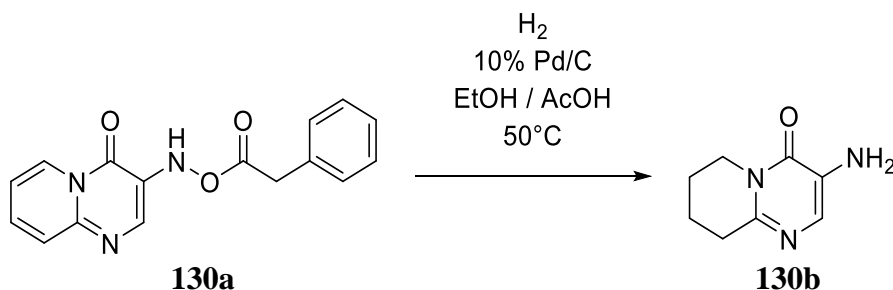
Dieser Synthesezweig wurde auf Grund der geringeren Löslichkeit und damit Bioverfügbarkeit der dargestellten tertiären Amine **129a** und **129b** im Vergleich zu ihren Edukten nicht weiterverfolgt. Die Bioverfügbarkeit müsste zunächst durch das Einbringen

polarer Hydroxyl- oder Sulfonsäuregruppen erhöht werden, um diese Syntheserichtung attraktiver zu machen. Sowohl Alkyl iodide als auch Alkyl bromide eignen sich als Alkylierungsmittel, und das Synthesepotential konnte belegt werden.

3.6 Reduktion der Nitrogruppe

Der Aufbau des Pyrido[1,2-*a*]pyrimidingrundgerüsts war maßgeblich von den elektronischen Eigenschaften der Nitrogruppe abhängig. Die selektive nukleophile Substitution in der 2-Stellung wurde durch die Nitrogruppe erst ermöglicht, weshalb ein Abbau dieser elektronenziehenden Gruppe vermieden wurde. Trotzdem war im Bezug auf eine mögliche biologische Aktivität zu überprüfen, ob diese von der Nitrogruppe positiv oder negativ beeinflusst wird. Eine Reduktion der Nitrogruppe zur Aminogruppe ermöglicht weiterhin einen neuen Ansatzpunkt für zusätzliche Reaktionen. Ebenfalls sollte die Löslichkeit der Verbindungen durch den Abbau der planaren Nitrogruppe in polaren Lösungsmitteln erhöht werden.

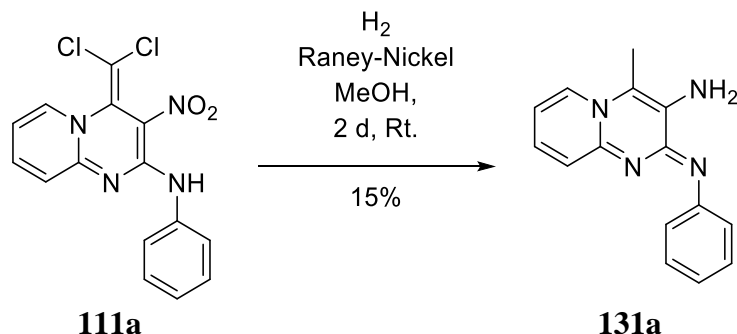
Da das Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinsystem kein klassisches aromatisches System ist, sind klassische Hydrierungen zur Reduktion der Nitrogruppe zu vermeiden (s. Kapitel 3.13). Diese könnten neben der Nitrogruppe ebenfalls das konjugierte System des Rings angreifen. Dies zeigte sich in der Arbeit von STANOVNIK, in der der Pyridinring des Pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-ons **130a** bei einem Reduktionsversuch über Palladium auf Aktivkohle ebenfalls hydriert wurde (s. Schema 90).^[133]



Schema 90: Die Hydrierung des Pyrido[1,2-*a*]pyrimidins **130a** über Palladium auf Aktivkohle durch STANOVNIK.^[133]

In der Arbeit von STANOVNIK wird erwähnt, dass eine selektive Reduktion der Nitrogruppe an Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinen über Raney-Nickel bei Abwesenheit der Essigsäure möglich sein sollte. Aus diesem Grund wurden mehrere Versuche unter diesen Bedingungen in Methanol bei Normaldruck durchgeführt. Als Ausgangsverbindung wurde **111a** gewählt, da dies die geringste Zahl an funktionellen Gruppen beinhaltet und somit Komplikationen durch Nebenreaktionen umgangen werden sollten. Zwar wurde eine Umsetzung in allen Fällen festgestellt, doch war diese nie selektiv. Die Aufreinigung gestaltete sich durch das im Molekül entstandene primäre Amin als schwierig. Sie gelang aber durch eine Kombination aus Säulenchromatographie mit einem Laufmittelgemisch aus Chloroform, Methanol und Ammoniak, gefolgt von einer Umkristallisation in einem Gemisch aus Petrolether und

Diethylether. Auf diesem Weg wurde das primäre Amin **131a** in einer Ausbeute von 15% dargestellt (s. Schema 91).



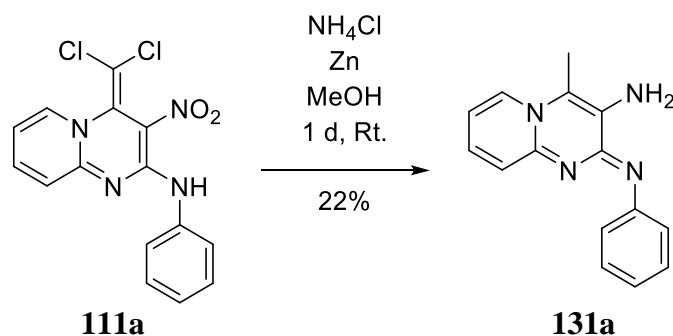
Schema 91: Reduktion der Nitrogruppe von **111a** zur Darstellung des primären Amins **131a**.

Neben der Nitrogruppe wurde ebenfalls die Dichlormethylengruppe reduziert. Die sich während der Reaktion bildende Methylengruppe wird durch Tautomerie mit dem sekundären Amin zur Methylgruppe umgewandelt. Dabei bildet sich als neue funktionelle Gruppe ein Imin in 2-Position aus.

Als nächstes wurden Reduktionen mit Metallen in saurer Lösung untersucht, um eine höhere Ausbeute sowie eine höhere Selektivität zu erreichen. BELLAMY stellte Zinn(II)-chlorid-Dihydrat als selektives Reduktionsmittel in Anwesenheit von Chlorsubstituenten in alkoholischen Lösungen vor.^[134] Der Einsatz von Zinn(II)-chlorid-Dihydrat in Ethanol mit der Nitroverbindung **111a** unter Rückflussbedingungen zeigte jedoch keine Umsetzung. Eine Zugabe von Salzsäure ließ die Reaktion ebenfalls nicht starten.

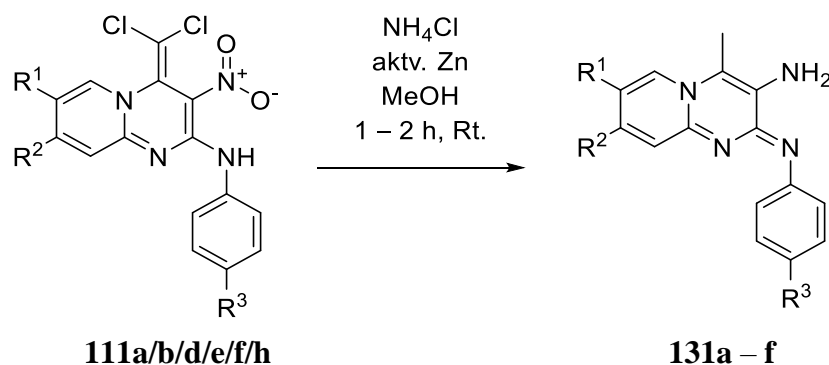
Eine ungewöhnliche Reduktionsreaktion wurde in einem Patent von SAKURADA und ZHANG vorgestellt. In diesem Patent wurde ein 2-Chlor-3-nitropyrido[1,2-*a*]pyrimidin über Eisen mit Calciumchlorid in einem Gemisch aus Ethanol und Wasser in 1 h unter Rückflusstemperatur mit einer Ausbeute von 85% reduziert.^[135] Diese Reaktion zeigte mit **111f** keine Umsetzung. Die gleichen Bedingungen mit unterschiedlichen Verhältnissen (100% mehr Eisen und 30% weniger Calciumchlorid) ließen sich in der Arbeit von CHANDRAPPA finden. Diese Vorschrift wurde für die beschriebene Umsetzung von 1,2-Dichlor-4-nitrobenzol getestet und führte ebenfalls zu keinerlei Umsetzung.^[136]

Während unter Verwendung von Essigsäure mit Zink und **111a** in Methanol kein Produkt gefunden wurde, zeigte sich ein erster Erfolg unter Verwendung von Ammoniumchlorid als Protonendonator. Innerhalb von 24 h gelangen 22% Ausbeute an **131a** analog zu den Arbeiten von URICH (s. Schema 92).^[137]



Schema 92: Reduktion der Nitrogruppe von **111a** zur Darstellung des primären Amins **131a**.

Die geringe Ausbeute und die ebenfalls fehlende Toleranz gegenüber Chlorsubstituenten führten zu den Arbeiten von GOWDA. Zwar ist Zink offenbar ein geeignetes Metall für die Reduktion, aber die bisherigen Bedingungen waren nicht optimal. GOWDA stellte eine interessante Methode mit aktiviertem Zink vor, die am Beispiel einer Reduktion von 4-Chlornitrobenzol eine Toleranz gegenüber Chlorsubstituenten zeigte. Die Oberfläche des Zinkpulvers wird zuvor 10 min in verdünnter Salzsäure aktiviert, um die Oberfläche zu vergrößern sowie Oxide abzubauen. Anschließend wird das Zinkpulver zum Schutz in Diethylether gelagert. Als Protonendonator wird Ammoniumformiat verwendet, und als Lösungsmittel dient ein Gemisch aus THF und Methanol. Das Lösungsmittelgemisch sollte sich positiv auf den Reaktionsverlauf auswirken, da **111a** eine geringe Löslichkeit in Methanol aber eine hohe in THF aufwies. Erste Versuche zeigten keine Umsetzung. Ein Wechsel auf das bereits positiv identifizierte Ammoniumchlorid, das Weglassen von THF und die Optimierung der verwendeten Äquivalente führte zu einer Ausbeute von 87% an **131a** (s. Schema 93). Diese aus verschiedenen Methoden kombinierte Vorgehensweise führte auch bei weiteren Derivaten zu hohen Ausbeuten (s. Tabelle 21).



Schema 93: Reduktion von **111a/b/d/e/f/h** über aktiv. Zink mit Ammoniumchlorid zu den Aminen **131a – f**.

Tabelle 21: Ergebnisse der Reduktion von **111a/b/d/e/f/h** über aktiv. Zink mit Ammoniumchlorid zu den Aminen **131a – f**.

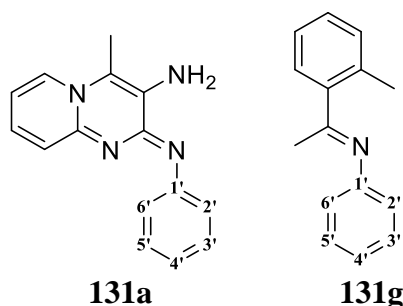
Edukt	R ¹	R ²	R ³	Produkt	Ausbeute
111a	H–*	H–*	H–*	131a	87%
111b	H–*	H–*	F–*	131b	80%
111d	F–*	H–*	H–*	131c	85%
111e	F–*	H–*	F–*	131d	94%
111f	F–*	H–*	Cl–*	131e	99%
111h	H–*	H ₃ C–*	F–*	131f	91%

Die Aufarbeitung wurde dahingehend optimiert, dass sie durch das Lösen der primären Amine **131a – f** im sauren wässrigen Medium und anschließendes Extrahieren eine hohe Reinheit garantierte. Für eine noch höhere Reinheit kann das Amin in Ethylacetat oder Diethylether gelöst und mit Petrolether gefällt werden.

Mit der neu entwickelten Methode bleibt die Dichlormethyleneinheit nicht erhalten. Die Methode zeigt aber eine Toleranz gegenüber aromatischen Chlorsubstituenten, was bei der Darstellung von **131e** erkennbar ist. Diese Methode funktioniert nur mit Derivaten, die eine Tautomerisierung der sich zwischenzeitlich bildenden Methylengruppe zulassen. Tertiäre Amine in 2-Position wie **124a** sowie Thioether und andere Derivate ließen keine Reduktion zu und führten zu einer Vielzahl nicht trennbarer Reaktionsprodukte.

Imine können in einer *E*- und *Z*-Konfiguration auftreten. Die hier dargestellten Imine bildeten sich selektiv in einer der beiden Konfigurationen. Da die Kristallinität der Substanzen gering war und somit eine Röntgenstrukturanalyse entfiel, musste die Konfiguration auf anderem Wege aufgeklärt werden. Es sprechen mehrere Punkte für die *Z*-Konfiguration. Zum einen wird das sekundäre Amin des Edukts durch die Wasserstoffbrückenbindung seines Protons mit der Nitrogruppe bereits in einer Konstitution gehalten, die für die *Z*-Konfiguration prädestiniert ist. Zum anderen konnte durch einen Vergleich mit quantenchemisch berechneten ¹³C-NMR-Verschiebungen sowie experimen-

tell in der Literatur gezeigten Verschiebungen eine größere Übereinstimmung bzgl. des Phenylrestes am Beispiel von **131a** mit der *Z*-Konfiguration gefunden werden (s. Tabelle 22).



Schema 94: Vergleich der *E*- und *Z*-Isomere anhand der ^{13}C -NMR-Verschiebungen von **131a** und **131g**.

Tabelle 22: Vergleich von berechneten ^{13}C -NMR-Verschiebungen δ [ppm] der *E*- und *Z*-Isomere von **131a** und **131g** mit den gemessenen Werten von **131a**.

C -Atom	(<i>Z</i>)- 131a Ber.	(<i>Z</i>)- 131g Lit. ^[138]	131a Gem.	(<i>E</i>)- 131g Lit. ^[138]	(<i>E</i>)- 131a Ber.
C1'	150.8	150.5	150.3	151.3	154.6
C2', C6'	127.6	120.7	123.6	119.2	120.8
C3', C5'	130.2	128.6	128.0	129.0	131.3
C-'	120.9	123.3	120.9	123.3	120.9

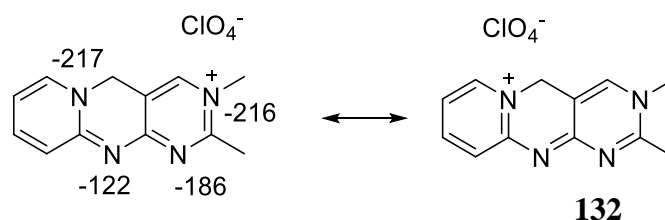
Die Löslichkeit der primären Amine im Vergleich zu ihren Edukten hatte sich mehr als verfünffacht. Dies ermöglichte zwar nicht die Messung eindimensionaler ^{15}N -NMR Spektren aber die Messung von $^1\text{H},^{15}\text{N}$ -HMBC-NMR-Spektren. In diesen können die Kreuzsignale den Stickstoffatomen der Moleküle zugeordnet werden. Das Iminstickstoffatom konnte nur für die Struktur **131d** zweifelsfrei einem Signal zugeordnet werden. Die Nähe zum Signal des N1-Stickstoffatoms bei -171 ppm lässt vermuten, dass auch bei den Verbindungen **131b** und **131e** das entsprechende Signal, das dem N1-Stickstoffatom zugeordnet werden kann, dem Iminstickstoffatom zugeordnet werden müsste. Aber dies kann nicht durch entsprechende Kopplungen mit den Protonen der Phenylringe belegt werden. Der Versuch für einen Vergleich mit dem jeweiligen Edukt gelang nur teilweise mit dem Chlorderivat **111f**. Für dieses konnte für zwei Stickstoffatome ein Wert ermittelt werden: zum einen für das Stickstoffatom N1 mit -212 ppm sowie für das sekundäre

Aminstickstoffatom mit -262 ppm. Zum Vergleich mit den Werten des entsprechend reduzierten Chlorderivats **131e** ist für beide Stickstoffatome ein deutlicher Hochfeldshift zu erkennen (s. Tabelle 23).

Tabelle 23: Chemische Verschiebungen δ [ppm] der ^{15}N -Atome verschiedener Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine mit Nitromethan als internem Standard.

Verbindung	Lösungsmittel	N1	C2-N	NH ₂	N5
131d	DMSO- <i>d</i> ₆	-171	-174	-330	-208
131b	DMSO- <i>d</i> ₆	-162	-	-327	-201
131e	DMSO- <i>d</i> ₆	-165	-	-323	-203
111f	CDCl ₃	-212	-262	-	-

Ein Vergleich mit Werten aus der Literatur ist nur begrenzt möglich. Das einzige Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinderivat, das ^{15}N -NMR-spektroskopisch vermessen wurde, ist das Perchloratsalz **132**, das von ZOLTEWICZ beschrieben wurde (s. Schema 95).^[139]


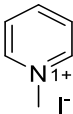
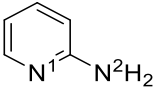

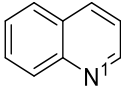
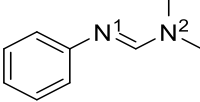


Schema 95: Chemische Verschiebungen δ [ppm] der ^{15}N -Atome gemessen in 7/1 CF₃CH₂OH/CH₃NO₂, CrAcAc mit Nitromethan als internem Standard des Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinderivats **132**.^[139]

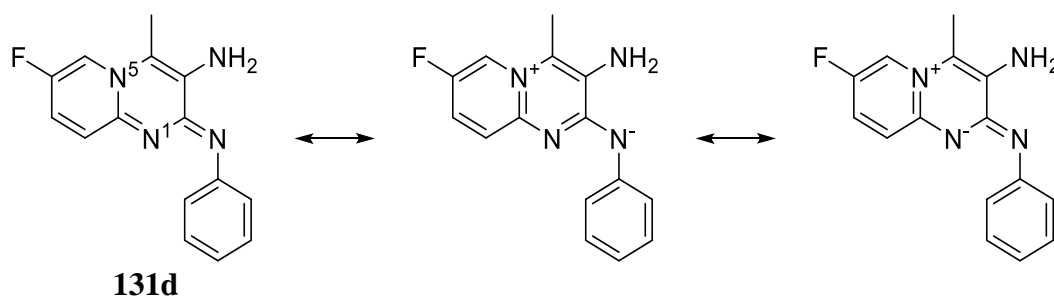
KLEINMAIER konnte zeigen, dass sich der Lösungsmittelleffekt auf die chemische Verschiebung von nicht komplexierten Stickstoffatomen zwischen 4–7 ppm bewegt, weswegen ein Vergleich der verschiedenen Verbindungen als zulässig erachtet wird.^[140] HESSE wies darauf hin, dass die Verschiebungen ebenfalls von der Konzentration und der Temperatur abhängig sind. Daher können Unterschiede von über 40 ppm auftreten.^[119] PILARSKI berichtete, wie die Elektronendichte der Stickstoffatome *para*-substituierter Pyridine gut mit den Substituentenparametern σ_m und σ_p der HAMMETT-Gleichung korrelieren. Daher kann die chemische Verschiebung der Stickstoffatome für eine Aussage über die Elektronendichte des Pyridinrings hinreichend sein.^[141] Die Literatur zeigt Vor- und Nachteile eines Vergleichs von chemischen Verschiebungen der Ringstickstoffatome von Heterocyclen auf. Trotzdem sollte ein Blick auf bekannte Strukturen gewagt werden, um

eine grobe Einordnung der in dieser Arbeit dargestellten Verbindungen schaffen zu können. Es wird möglichst auf Werte zurückgegriffen, die in DMSO- d_6 bei Raumtemperatur gemessen wurden. Eine umfangreiche Untersuchung unterschiedlicher Stickstoffheterocyclen führte STÄDELI durch (s. Tabelle 24). Als einfachster Stickstoffheterocyclen weist das Stickstoffatom von Pyridin (**133a**) in DMSO- d_6 eine chemische Verschiebung von -63 ppm auf.^[119] Eine Methylierung dieses Stickstoffatoms durch Methyljodid führt zu einer starken Hochfeldverschiebung (-179 ppm) für **133b**.^[142] Obwohl die positive Ladung des Salzes oftmals am Stickstoffatom dargestellt wird, deutet diese Messung eine Zunahme der Elektronendichte des Stickstoffatoms an, wobei die Ladung sich im aromatischen System auf den Ring verteilt. Das 2-Aminopyridin (**23**) zeigt bereits einen Hochfeldshift für das Ringstickstoffatom durch den +M Effekt des in Nachbarschaft liegenden Aminostickstoffatoms hin zu -114 ppm. Das analoge Stickstoffatom N5 von **131d** zeigt eine chemische Verschiebung von -208 ppm (s. Tabelle 23).

Tabelle 24: Chemische Verschiebungen δ [ppm] der ^{15}N -Atome verschiedener Heterocyclen mit Nitromethan als internem Standard im Vergleich.

Nr.	Lösungsmittel	Struktur	N1	N2
133a	DMSO- d_6		-63 ^[119]	-
133b	DMSO- d_6		-179 ^[142]	-
23	DMSO- d_6		-114 ^[142]	-307 ^[142]
133c	DMSO- d_6		-85 ^[119]	-85 ^[119]
133d	DMSO- d_6		-64 ^[119]	-
133e	CDCl_3		-154 ^[143]	-302 ^[143]

Dies steht im starken Kontrast zu den chemischen Verschiebungen anderer aromatischer Stickstoffatome und deutet entweder auf eine im Vergleich geringere Aromatizität mit erhöhter Ladungsdichte oder auf einen stark polarisierten Charakter hin. Ein ähnlicher Wert von -217 ppm konnte aber auch von ZOLTEWICZ bei einem vergleichbaren Stickstoffatom festgestellt werden (s. Schema 95).^[139] Ein Vergleich der chemischen Verschiebungen des Stickstoffatoms von Chinolin (**133d**) (-64 ppm) mit dem N1 Stickstoffatom von **131d** (-171 ppm) zeigt ebenfalls einen deutlichen Hochfeldshift.^[119] Dieser Shift fällt bei Betrachtung der Verschiebung des Iminstickstoffatoms von **131d** (-174 ppm) im Vergleich zum Iminstickstoffatom von **133e** (-154 ppm) deutlich kleiner aus.^[143] Der Vergleich dieser Daten lässt einige Rückschlüsse auf die Struktur des Pyrido[1,2-*a*]pyrimidins **131d** zu. Es muss davon ausgegangen werden, dass keine echte Aromatizität im System vorliegt. Die chemischen Verschiebungen der Ringstickstoffatome weichen dafür zu stark von verwandten aromatischen Strukturen ab. Wobei das Stickstoffatom N5 aber auch kein einfaches tertiäres Aminstickstoffatom ist. Dies legt ein Vergleich mit der chemischen Verschiebung von N2 der Struktur **133e** mit -302 ppm nahe.^[143] Es kommt damit dem Stickstoffatom des methylierten Pyridins (**133b**) nahe, was eine Aromatisierung des Pyridinrings von **131d** zuließe. Dies würde zu einer zwitterionischen mesomeren Form führen, die in Schema 96 veranschaulicht ist.



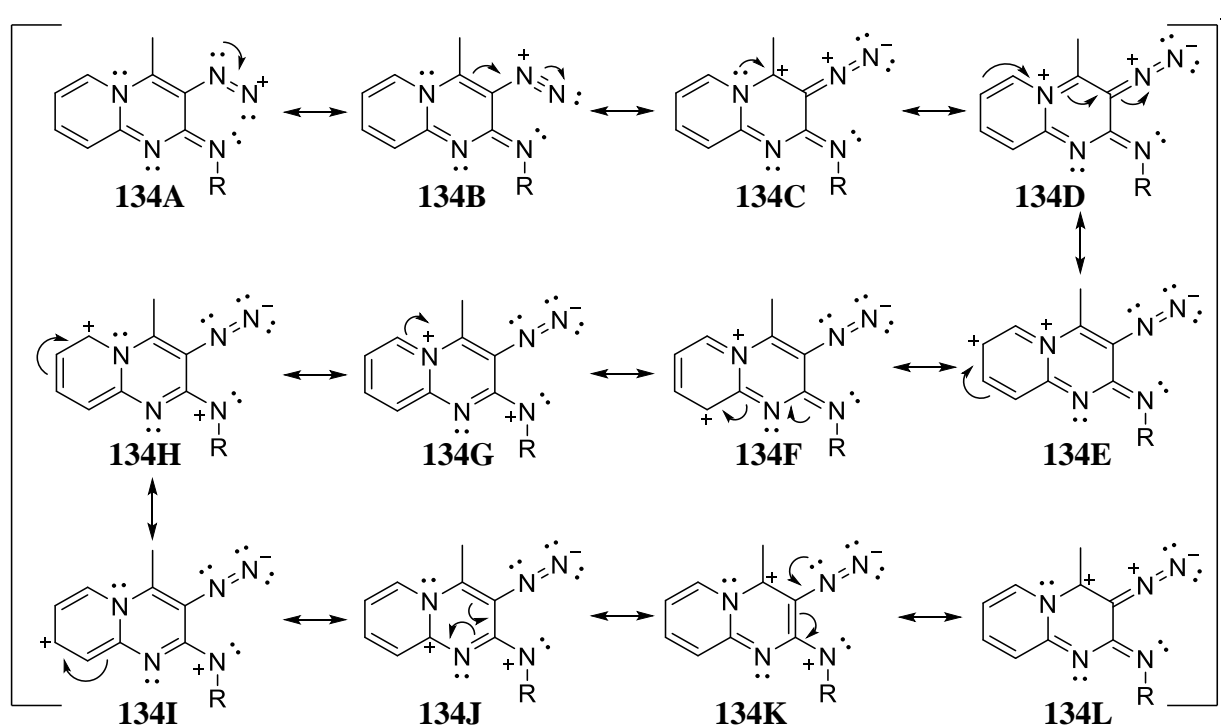
Schema 96: Mögliche zwitterionische Formen von **131d** auf Grundlage der ¹⁵N-NMR Daten.

Für eine vollständige Aromatisierung des Bicyclus müsste sich die negative Ladung am Iminstickstoffatom befinden. Dies würde zu einem deutlichen Hochfeldshift und einer chemischen Verschiebung von < -300 ppm führen. Ein solcher Hochfeldshift liegt aber nicht vor, weshalb sich die Ladung am Stickstoffatom N1 befinden muss. Aber auch an dieser Position ist kein entsprechender Hochfeldshift festzustellen. Da aber sowohl für das Iminstickstoffatom als auch für das Stickstoffatom N1 eine leichte Hochfeldverschiebung auftritt, könnte eine Verteilung der negativen Ladung auf das konjugierte System möglich sein.

Zusammenfassend kann mit den hier vorliegenden Daten noch kein vollständiger Schluss bezüglich der elektronischen Struktur des Systems gezogen werden. Es deutet aber einiges darauf hin, dass diese spannende Struktur partiell ein aromatisches System ausbildet. Dies bietet in chemischer Hinsicht Möglichkeiten, das System zu Reaktionen zu bewegen, die eine Stabilisierung zur Folge hätten und bestätigen oder widerlegen, an welchem Ort sich die negative Ladung der postulierten zwitterionischen Form befindet (s. Kapitel 3.7).

3.7 Diazotierung primärer Amine

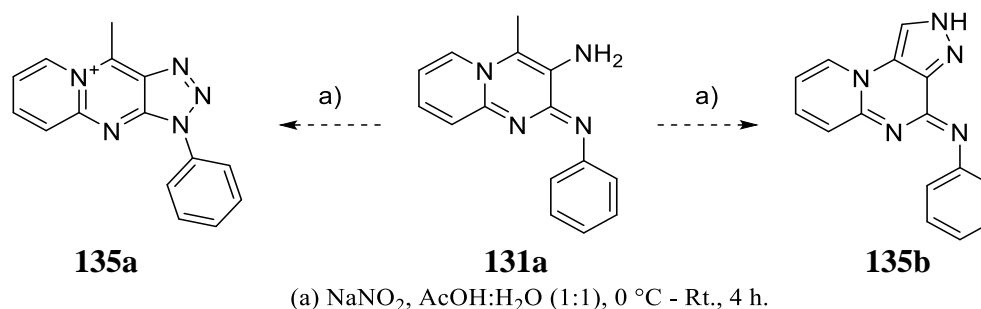
Die Diazotierung ist eine der gängigsten Reaktionen, die mit primären Aminen durchgeführt werden kann. Während der Diazotierung reagiert das primäre Amin mit einem Nitrosylkations zu einem Diazoniumsalz. Diazoniumsalze sind per se wenig stabile Verbindungen, da sie durch Abgabe von Stickstoff zerfallen können. Eine Stabilisierung wird durch erniedrigte Temperaturen erreicht sowie durch Verteilung der positiven Ladung auf ein aromatisches System. Damit eignet sich diese Reaktion, um die Qualität des konjugierten aromatischen Systems von **131d** zu bewerten (s. Schema 96). Die Möglichkeiten der Verteilung der positiven Ladung eines solchen Diazoniumsalzes sind in Schema 97 mit den mesomeren Grenzstrukturen **134A – L** gegeben. Vermutlich sind Grenzstrukturen wie **134C** und **L** besonders stabil, da sich hier die positive Ladung an einem tertiären Kohlenstoffatom befindet. Aber auch Strukturen, die ein aromatisches System ausbilden wie z.B. **134G** und **J**, tragen zu einer Stabilität bei. Insgesamt zeigt sich, dass dieses System durch die Konjugation wie ein echtes aromatisches System die positive Ladung verteilen kann und damit für die Beständigkeit des Diazoniumsalzes sorgen sollte.



Schema 97: Grenzstrukturen des Diazoniumsalzes **134** des primären Amins **131a**.

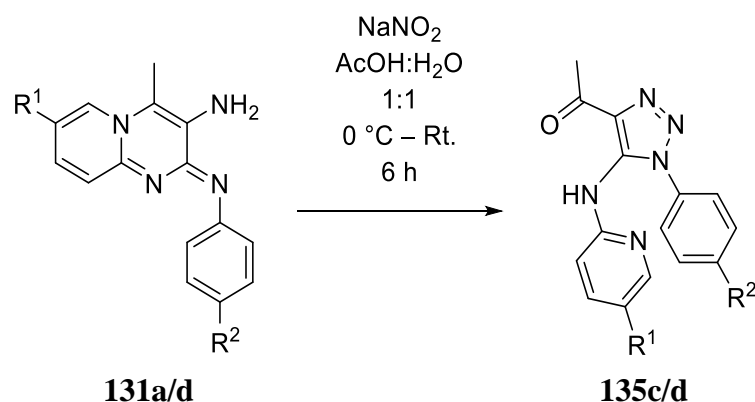
Die eigentliche Reaktion findet nach der Bildung des Diazoniumsalzes statt. Ohne Zugabe weiterer Reagenzien, um beispielsweise eine SANDMEYER-Reaktion durchzuführen, könnte sich durch die Nachbarschaft der Methylgruppe ein Indazol ausbilden. Ebenfalls möglich wäre ein Angriff des Imins an die Diazoniumgruppe, sofern es (wie bereits im vorherigen

Kapitel angedeutet) entsprechend elektronenreich ist, sodass sich ein Triazol bilden würde. Dies hätte die Ausbildung eines tricyclischen aromatischen Salzes zur Folge. Zur Forcierung der Darstellung des Indazols **135b** wurde eine Vorschrift von TATSUKI verwendet.^[144]



Schema 98: Denkbare Folgestrukturen eines Diazotierungsversuches mit **131a**.

Es konnte keines der beiden denkbaren Produkte **135a** und **135b** identifiziert werden. Die analytischen Daten der gewonnenen Substanz aus dieser Reaktion zeigten Signale in den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren, die das Vorhandensein der Methylgruppe bestätigten, was gegen die Darstellung von **135b** spricht. Außerdem konnte eine Carbonylstreckschwingung bei 1655 cm^{-1} im IR-Spektrum sowie ein Carbonylkohlenstoffatomsignal bei 195 ppm im ^{13}C -NMR-Spektrum gefunden werden. Weiterhin war ein Proton an einer Aminogruppe nachweisbar. Diese weist, nicht mit dem Phenylring, aber mit dem Pyridinring Kopplungen im ^1H , ^{13}C -HMBC-Spektrum auf. Diese Daten führen zusammen mit dem gemessenen Molekulargewicht zum Triazol **135c** (s. Schema 99). Die Reaktion konnte durch Erhöhung der Temperatur von -5 °C auf 0 °C und längeres Rühren bei Raumtemperatur optimiert werden, sodass durch säulenchromatographische Aufreinigung Ausbeuten von 21 – 26% erreicht wurden (s. Tabelle 25).



Schema 99: Diazotierung von **131a/d** zur Darstellung der Triazole **135c/d**.

Tabelle 25: Ergebnisse der Diazotierung von **131a/d** zur Darstellung der Triazole **135c/d**.

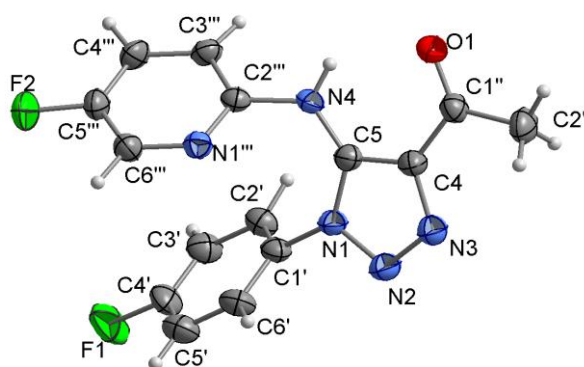
Edukt	R ¹	R ²	Produkt	Ausbeute
131a	H–*	H–*	135c	21%
131d	F–*	F–*	135d	26%

Hilfreich für die Strukturaufklärung war ebenfalls die Messung eines ¹H,¹⁵N-HMBC-Spektrums, dank dem eine Zuordnung aller Stickstoffatome möglich war (s. Tabelle 26).

Tabelle 26: Chemische Verschiebungen δ [ppm] der ¹⁵N-Atome des Triazols **135d** mit Nitromethan als internem Standard gemessen in DMSO-*d*₆.

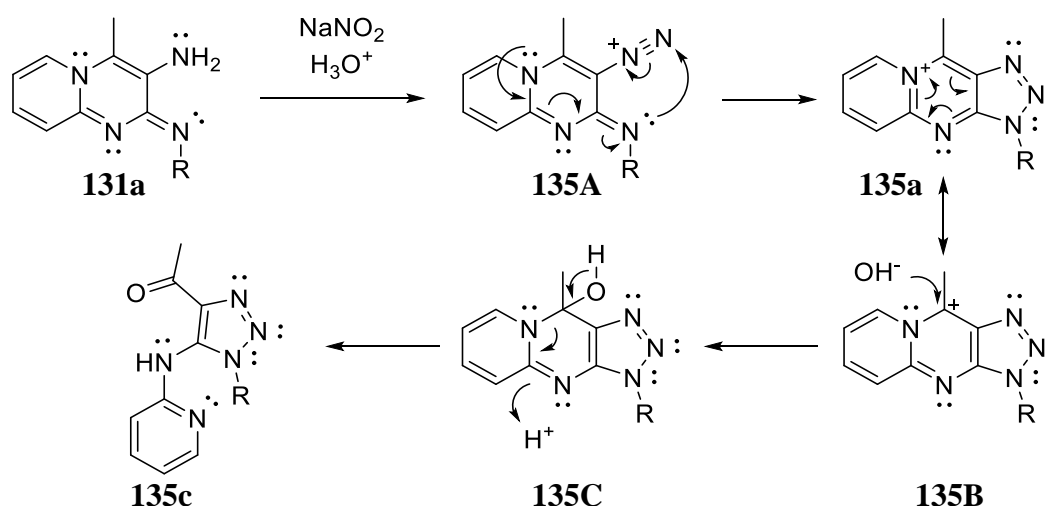
Atome:	N1	N2	N3	NH	N1'
δ [ppm]	-135	-80	-23	-303	-102

Aus einer Lösung von 1-(1-(4-Fluorphenyl)-5-[(5-fluorpyrid-2-yl)amino]-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)ethan-1-on (**135d**) in Chloroform konnte ein Einkristall gewonnen und röntgenstrukturanalytisch untersucht werden (s. Abbildung 10).

**Abbildung 10:** Kristallstruktur von 1-(1-(4-Fluorphenyl)-5-[(5-fluorpyrid-2-yl)amino]-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)ethan-1-on (**135d**).

Das Triazol **135d** kristallisierte im monoklinen Kristallsystem mit der Raumgruppe *C*2/*c*. Die Entfernung zwischen dem Aminwasserstoff- und dem Carbonylsauerstoffatom beträgt 2.37 Å. Damit wird eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung bestätigt, was auch die entsprechende Ausrichtung des Moleküls erklärt.

Der Mechanismus dieser Reaktion ist ungewöhnlich und die zuvor vermutete Entstehung eines Triazols zur Bildung des Kations **135a** (s. Schema 98) dürfte tatsächlich ein Zwischenzustand (**135B**) während der Reaktion sein (s. Schema 100). Eine derartige Cyclisierung zu einem Triazol wurde bereits in der Literatur beobachtet.^[145] MAREPU wies in diesem Zusammenhang bei verschiedenen Pyridin- und Pyrimidin-Triazolstrukturen auch eine antibiotische Wirkung nach.^[146]

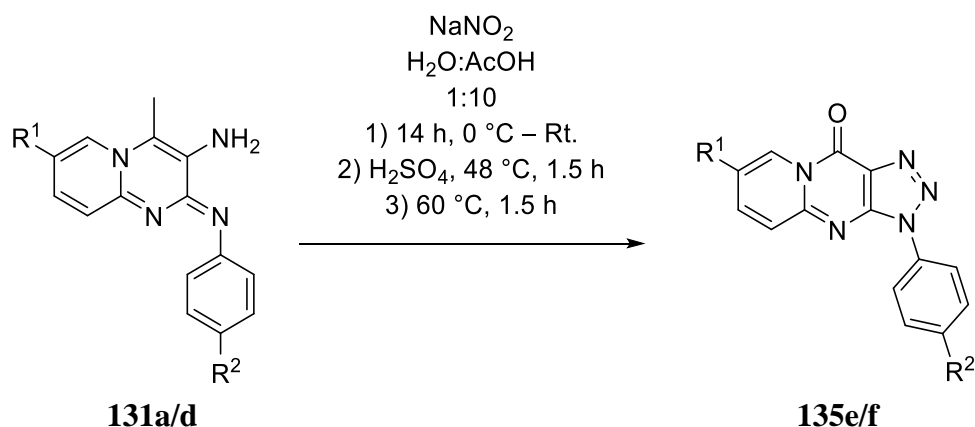


Schema 100: Mechanismus zur Darstellung der Triazole **135c** und **d**.

Zunächst verläuft die Reaktion klassisch und führt zur Entstehung des Diazoniumsalzes **135A**. Angetrieben durch die Aromatisierung des Systems findet die Umlagerungsreaktion zum Triazol **135a** statt. Die mesomere Grenzstruktur **135B** bietet am tertiären Carbokation Möglichkeiten für eine Reaktion mit Wasser. In Schema 100 wird diese Reaktion durch ein Hydroxidion verkürzt dargestellt, obwohl die Konzentration der Hydroxidionen auf Grund der sauren Umgebung gering ist. Das System hat nach Bildung von **135C** die Möglichkeit, durch eine tautomere Umlagerung den Pyridinring unter Bildung eines Ketons zu aromatisieren. Dies geschieht unter Öffnung der Pyrido[1,2-*a*]pyridiminstruktur und führt zur Bildung des Triazols **131c**.

Da die Zerstörung der Pyrido[1,2-*a*]pyridiminstruktur bei der Bildung von **131c** nicht beabsichtigt war, wurde zunächst durch den Einsatz starker Basen wie Natriumhydroxid oder Natriumhydrid versucht diese rückgängig zu machen. Diese Versuche zeigten jedoch keinen Erfolg. Daraufhin wurde mit Hilfe von Schwefelsäure und Wärme probiert, die Carbonylaktivität von **135c** zu erhöhen und auf diesem Weg einen Ringschluss durch einen nukleophilen Angriff des Pyridinstickstoffatoms am Carbonylkohlenstoffatom zu bewirken. Dieses Vorgehen führte zur Darstellung von **135e** in geringer Ausbeute. Eine höhere Ausbeute wurde erreicht, indem bei der Diazotierung von **131a** direkt im Anschluss an die

Bildung des Triazols **135c** (in diesem Fall dann nur noch als Zwischenprodukt) mit Hilfe von Schwefelsäure und Wärme der Ringschluss zum Pyrido[1,2-*a*]pyrimidin **135e** gelang. Die höchste Ausbeute wurde durch Änderung des Lösungsmittelverhältnisses von Wasser:Essigsäure von 1:1 zu 1:10 erreicht. Nach 15 h Rühren bei Raumtemperatur wurde konz. Schwefelsäure zur Katalyse des Ringschlusses zugegeben, dann für 90 min bei 48 °C und anschließend für dieselbe Zeit noch einmal bei 60 °C gerührt. Dies führte zu Ausbeuten von 14 – 17% der Triazole **135e** und **f** (s. Schema 101 und Tabelle 27).



Schema 101: Die optimierte Diazotierung von **131a** / **d** zur Darstellung der Triazole **135a** / **b**.

Tabelle 27: Ergebnisse der optimierten Diazotierung von **131a** / **d** zur Darstellung der Triazole **135a** / **b**.

Edukt	R ¹	R ²	Produkt	Ausbeute
131a	H – *	H – *	135e	14%
131d	F – *	F – *	135f	17%

Zur Darstellung der Produkte **135e** und **f** muss aus Schema 101 Methan oxidativ eliminiert werden. NMR-spektroskopisch wurde die Reaktion näher untersucht. Dafür wurde sie zur Darstellung von **135f** in deuterierten Lösungsmitteln vermessen. Die aufgenommenen ¹H-NMR-Spektren werden in Abbildung 11 miteinander verglichen. Das unterste Spektrum stellt das Edukt **131d** im Reaktionslösungsmittelgemisch dar. Auf das Lösungsmittelsignal der deuterierten Essigsäure bei 2.08 ppm wurden die Spektren kalibriert. Durch die Zugabe von D₂O muss aber eine zunehmende Ungenauigkeit berücksichtigt werden. Das Signal bei 2.79 ppm ist die Methylgruppe des Edukts **131d** und gut während der Reaktion zu verfolgen.

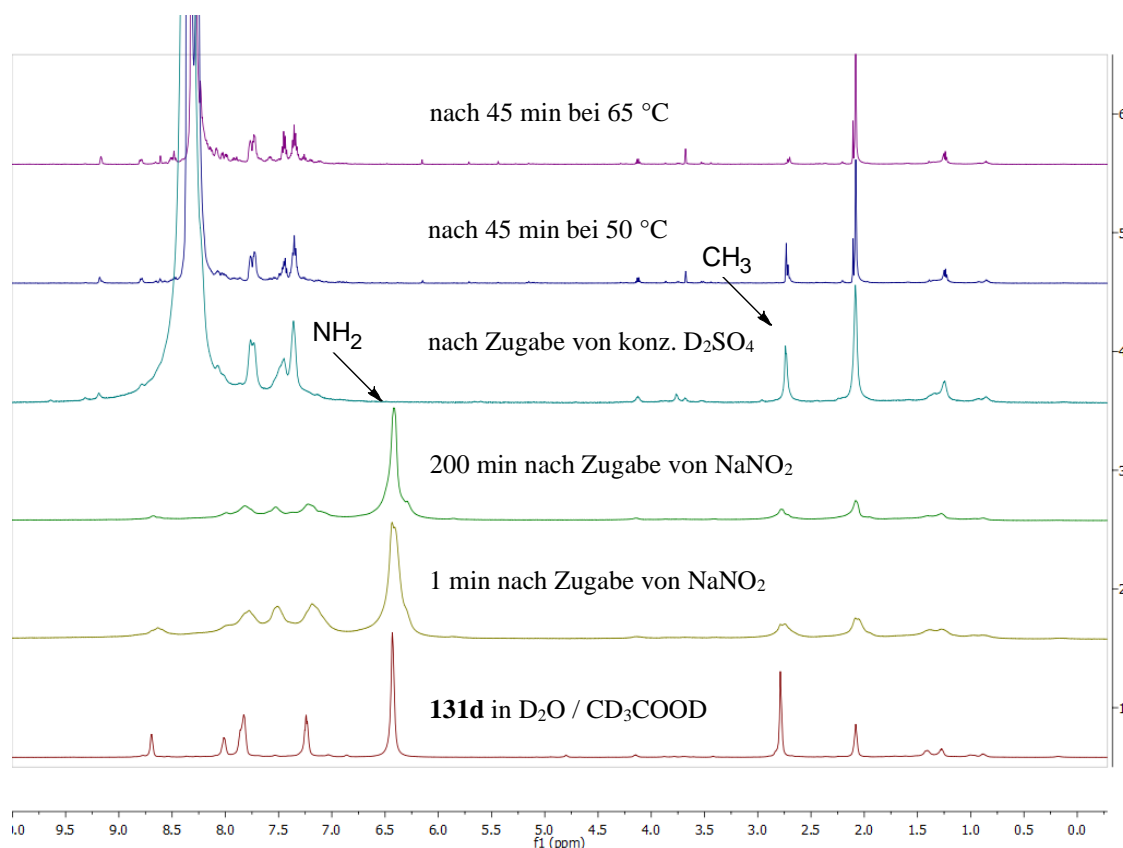
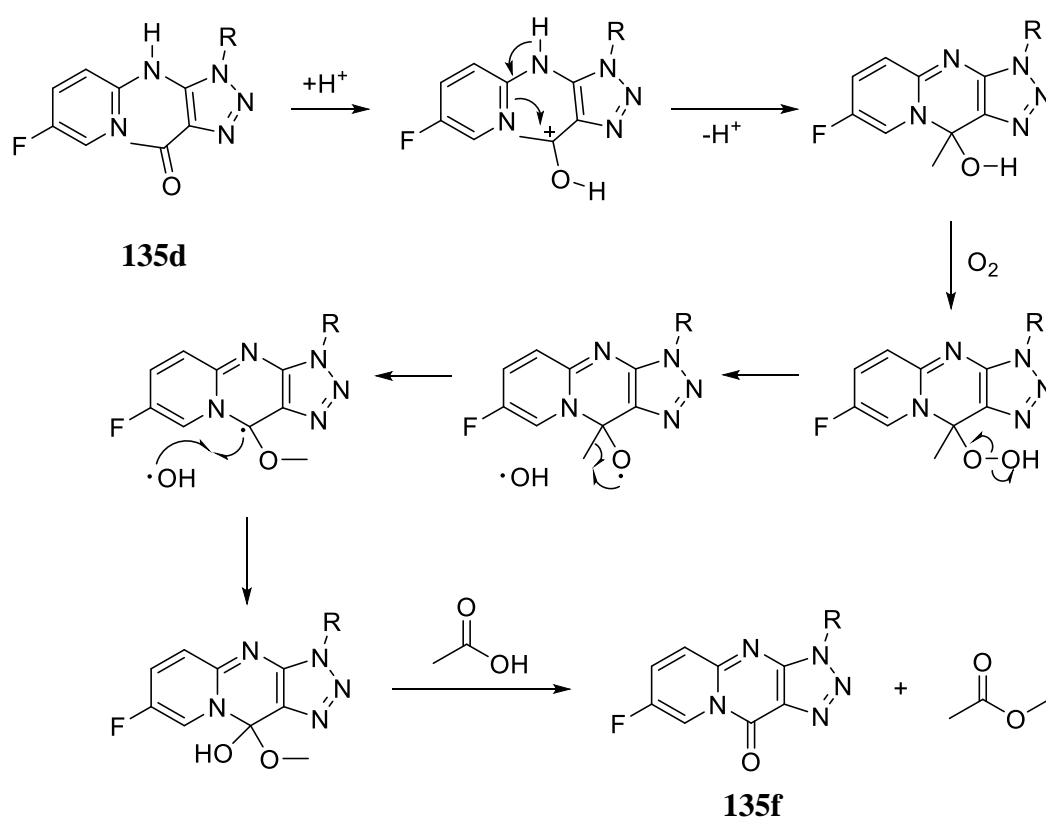


Abbildung 11: Verfolgung der Reaktion aus Schema 101 durch ^1H -NMR-Spektroskopie bei 600 MHz in D_2O und CD_3COOD zur Darstellung von **135f** und kalibriert auf 2.08 ppm (CD_3COOD). Zeitlicher Verlauf von unten nach oben.

Nach Zugabe des Natriumnitrits ist eine Verbreiterung der Signale zu erkennen (s. 1 min nach Zugabe), die durch die ablaufende Reaktion erzeugt wird. Eine wirkliche Veränderung zu einem definierten Produkt ist selbst nach 200 min nicht zu erkennen, weswegen der Vorschrift folgend die deuterierte konzentrierte Schwefelsäure zugegeben wird. Dies beschleunigt offenbar die Reaktion deutlich, was gut an dem Verschwinden des Signals der Protonen des primären Amins bei 6.43 ppm zu erkennen ist und eine erfolgreiche Diazotierung erkennbar macht (s. nach Zugabe von konz. D_2SO_4). Das Signal der Methylgruppe des Edukts **131d** hat sich nun von 2.79 ppm zu 2.71 ppm verschoben. Dies ist ein Beleg für die Bildung des Triazol-Zwischenprodukts **135d**. Als nächstes wird die Reaktionslösung für 45 min bei 50 °C erwärmt. Nach dieser Zeit ist keine weitere Umsetzung zu beobachten. Es ist aber nach weiteren 45 min bei 65 °C ein Verschwinden des Signals der Methylgruppe zu beobachten, was das Entstehen des Produkts **135f** bestätigt (s. nach 45 min bei 65 °C). Weiterhin sind neu entstandene Signale bei 2.09 ppm und 3.68 ppm zu sehen. In einem anschließend aufgenommenen ^{13}C -NMR-Spektrum sind Signale bei 20.5, 52.6 und 174.7 ppm zu finden. Diese können Methylacetat zugeordnet werden. CHATTERJEE konnte Methylacetat gelöst in D_2O NMR-spektroskopisch untersuchen und ordnet den Protonen die Signale bei 2.07 und 3.66 ppm und für die Kohlenstoffatome

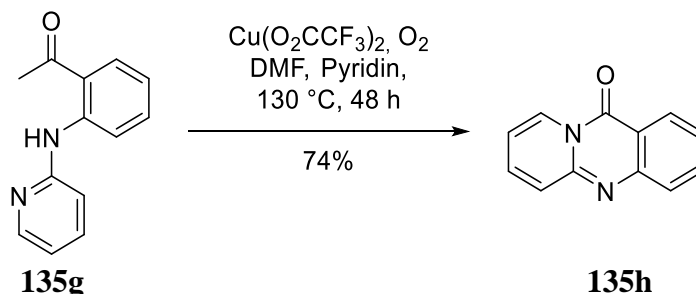
die Signale 20.8, 52.8 und 175.7 ppm zu.^[147] Die leichten Abweichungen können durch den veränderten pH-Wert erklärt werden. Im ^{13}C -NMR-Spektrum wurde ebenfalls ein starkes Methylsignal bei 62.0 ppm gefunden, welches zunächst auf Nitromethan (Lit.: 63.22 ppm in D_2O) deutet, aber durch das ^1H -NMR-Spektrum nicht bestätigt werden kann, da hier die entsprechenden Protonensignale (Lit.: 4.40 ppm in D_2O) nicht zu finden sind.^[148] Die Darstellung von Methylacetat als Nebenprodukt klärt damit den Verbleib der Methylgruppe. Die Reaktion verläuft zunächst analog wie in Schema 100 beschrieben, sodass sich das Triazol **135d** bildet. Dieses wird durch Zugabe der Schwefelsäure vermutlich an der Carbonyleinheit protoniert, was zu einer Erhöhung der Carbonylaktivität führt (s. Schema 102).



Schema 102: Mechanismus zur Darstellung von **135f** beginnend mit dem sich bildenden Zwischenprodukt **135d**.

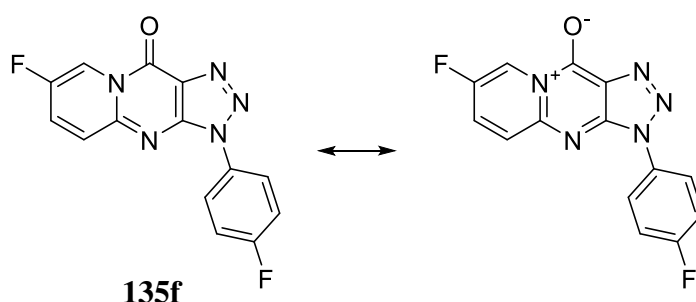
Anschließend kann ausgehend vom Pyridinstickstoffatom ein nukleophiler Angriff erfolgen, der zum Ringschluss führt. Das sich bildende Zwischenprodukt wurde zuvor schon in Schema 100 als **135C** beschrieben. Dieses reagiert aber diesmal auf Grund der erhöhten Temperatur nicht unter Öffnung des Rings, sondern durch formale Abspaltung einer Methaneinheit, zu einem vollständig aromatisierbaren Tricyclus. Die Methylgruppe wird als Methanol durch Essigsäure unter Bildung von Methylacetat abgefangen, was durch die NMR-spektroskopische Beobachtung der Reaktion belegt wurde. Die formal mechanistisch einfachste Erklärung der Abspaltung eines Protons und Bildung eines Carbanions ist in stark

saurer Lösung nicht möglich. Ähnliche mechanistische Abläufe wie in Schema 102 konnten nur unter reduktiven, radikalischen oder oxidativen Bedingungen in der Literatur gefunden werden.^[149] Ein ähnliches Beispiel einer oxidativen Ringschlussreaktion unter formaler Abspaltung von Methan findet sich in einer Arbeit von YU (s. Schema 103).^[150]



Schema 103: Oxidative Ringschlussreaktion von YU.^[150]

Für die Reaktion von Yu ist Kupfer als Katalysator elementar. Ein solcher Katalysator fehlt in der Reaktion zur Darstellung von **135f**. Trotzdem liegen dank des Luftsauerstoffs oxidative Bedingungen vor. Auf dieser Grundlage lässt sich angelehnt an die BAEYER-VILLIGER Oxidation ein radikalischer Umlagerungsmechanismus vorschlagen. Nach der Bildung eines Hydroperoxids spaltet es sich homolytisch. Die Wanderung des Methylradikals führt zu einem besser stabilisierten tertiärem Radikal an der C4-Position. Durch Kombination mit dem Hydroxylradikal kann sich ein Halbacetal bilden, welches in der sauren Umgebung zerfällt. Als Folge bilden sich das NMR-spektroskopisch nachgewiesene Methylacetat und das Pyrido[1,2-*a*]pyrimidin **135f** (s. Schema 102). Der vorgeschlagene Mechanismus konnte bisher noch nicht bewiesen werden. Die geringe Ausbeute der Reaktion weist auf ablaufende Nebenreaktionen hin, die ebenfalls einen Einfluss auf die Reaktion haben könnten.

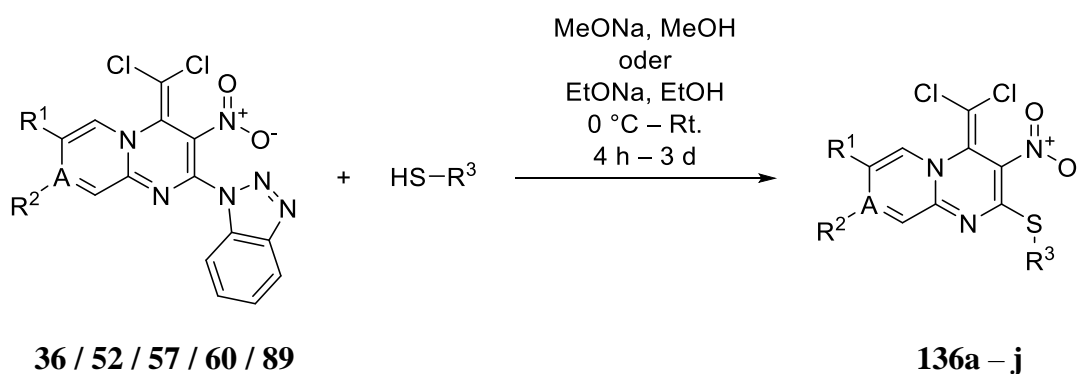


Schema 104: Mesomere Grenzstrukturen von **135f** unter Bildung eines betainischen aromatischen Systems.

In Schema 104 wird gezeigt, wie sich das Produkt **135f** unter Bildung einer betainischen Grenzstruktur vollkommen aromatisieren kann. Dieser Zugewinn an Stabilität des Systems begünstigt den ungewöhnlichen Verlauf der Reaktion.

3.8 Modifizierungen mit S-Nukleophilen

Die Schwefelnukleophile gehören zur Klasse der reaktivsten Nukleophile. Aus diesem Grund wurde das Reaktionsvermögen am Pyridinring unterschiedlich substituierter Benzotriazolylderivate der Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine untersucht. Ebenfalls wurde ein Thiol mit dem Pyrazino[1,2-*a*]pyrimidinylbenzotriazolylderivat **89** umgesetzt. Mercaptane zeigten bereits in der Vergangenheit hohe Wirksamkeit als pharmazeutische Wirkstoffe gegen verschiedenste Krankheiten und beinhalten das Potential, diese Wirksamkeit durch Oxidation zu erhöhen.^[151] Die Nukleophilie von Mercaptanen ist vor allem in polaren organischen Lösungsmitteln hoch. Deshalb fanden die Umsetzungen mit Natriumalkoholaten als Base in Methanol und Ethanol statt. Es konnten bei der Darstellung der Thioether **136a – j** Ausbeuten bis zu 99% erreicht werden (s. Schema 105 und Tabelle 28). Die dargestellten Thioether **136a – j** wurden durch Wasser ausgefällt und im Anschluss in geringen Mengen des genutzten Alkohols umkristallisiert. In DMSO zeigten sich viele der Thioether auf Dauer als nicht stabil. Als Ursache wird eine langsame Oxidation mit Luftsauerstoff und anschließender Zersetzung vermutet. Diese Zersetzung war auch der Grund für die Darstellung der am Pyridinring alkylierten Derivate **136f – h**. Die Stabilität der Thioether **136f – h** wurde durch die Methylgruppe erhöht. Als Feststoffe waren aber alle Verbindungen aus Tabelle 28 dauerhaft bei -20 °C stabil. Bei der Auswahl der Mercaptane für die Substitution wurde sowohl auf Erfahrungen aus früheren Arbeiten der Arbeitsgruppe KAUFMANN zurückgegriffen als auch auf die Ergebnisse kleinerer Tests am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig Rücksicht genommen (s. Kapitel 3.14).



Schema 105: Substitution von Benzotriazolylderivaten mit unterschiedlichen Mercaptanen zur Darstellung von **136a – j**.

Tabelle 28: Ergebnisse der Substitution von Benzotriazolylderivaten mit unterschiedlichen Mercaptanen zur Darstellung von **136a – j**.

R ¹	R ²	A	R ³	Produkt	Ausbeute
*-H	*-H	C		136a	97%
*-H	*-H	C		136b	79%
*-F	*-H	C		136c	98%
*-F	*-H	C		136d	95%
*-F	*-H	C		136e	98%
*-H	*-CH ₃	C		136f	92%
*-H	*-CH ₃	C		136g	99%
*-H	*-CH ₃	C		136h	95%
*-CF ₃	*-H	C		136i	91%
*-H	—	N		136j	65%

Durch die geringere Anzahl an Substituenten sollte vor allem die Abhängigkeit für erwartete biologische Aktivitäten besser klassifizierbar sein. Die Stabilität des Methyl-2-((4-(dichlormethylen)-8-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-yl)-thio)acetats (**136f**) in DMSO war hoch genug, um einen Einkristall züchten zu können und diesen anschließend röntgenstrukturanalytisch zu untersuchen (s. Abbildung 12).

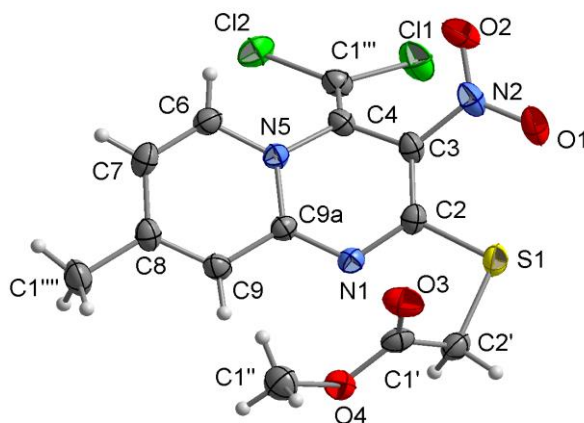


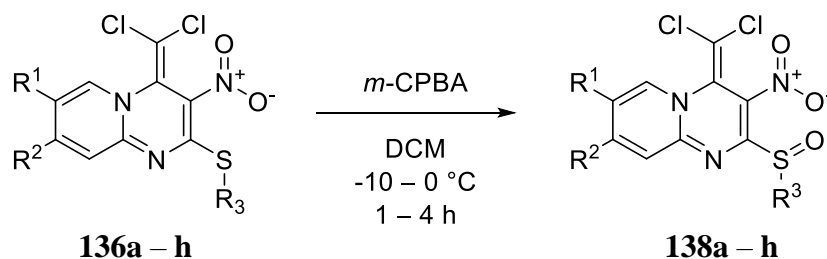
Abbildung 12: Kristallstruktur von Methyl-2-((4-(dichlormethylen)-8-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-yl)thio)acetat (**136f**).

Das Thioacetat **136f** kristallisierte in einem monoklinen Kristallsystem mit der Raumgruppe $P2_1/c$ aus. Dies ist die einzige Kristallstruktur eines entsprechenden Thioethers, die in dieser Arbeit gewonnen werden konnte.

Am problematischsten stellte sich die Darstellung des Pyrazinoderivats **136j** dar. Auf herkömmlichen Wegen konnte zunächst kein definiertes Produkt dargestellt werden. Durch Herabsetzen der Temperatur konnte zumindest ein Hauptprodukt in geringer Ausbeute identifiziert werden. Vermutlich ist das Pyrazino[1,2-*a*]pyrimidinsystem gegenüber *S*-Nukleophilen zu wenig stabil, wodurch Folgereaktionen unter Zersetzung stattfanden. Die höchste Ausbeute wurde gewonnen, indem das Thiol zunächst in einer separierten Lösung deprotoniert wurde und bei 0 °C über 3 h langsam zur alkoholischen Suspension des Benzotriazols **89** getropft wurde. Ebenfalls wurde die Reaktionszeit bei 0 °C auf 4 h begrenzt. Die Aufreinigung erfolgte zunächst säulenchromatographisch. Leider waren immer noch geringe Spuren von Verunreinigungen zu finden. Sie konnten durch eine Umkristallisation aus Methanol schließlich entfernt werden. Im Falle der Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine war die Darstellung der Thioether in hohen Ausbeuten und im Multigrammmaßstab möglich. Somit besteht das Fundament für eine Ausweitung der Synthese bei positiver biologischer Aktivität der dargestellten Schwefelverbindungen.

3.9 Sulfanylsubstituierte Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine

In den Arbeiten von MAICHROWSKI und VOGT konnte eine Zunahme der biologischen Aktivität von Sulfanylderivaten festgestellt werden, nachdem diese zu den Sulfoxiden umgesetzt worden waren.^[151,152] Es wurden zunächst unterschiedliche Oxidationsmethoden getestet.^[153] Dabei stellte sich eine Umsetzung der Thioether mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (**137**) (*m*-CPBA) in Dichlormethan bei niedrigen Temperaturen als die beste Variante heraus. Auf diesem Weg konnten die Sulfoxide **138a – h** synthetisiert werden (s. Schema 106 und Tabelle 29).



Schema 106: Oxidation der sulfanylsubstituierten Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine **136a – h** zu den Sulfoxiden **138a – h**.

Tabelle 29: Ergebnisse der Oxidation der sulfanylsubstituierten Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine **136a – h** zu den Sulfoxiden **138a – h**.

R ¹	R ²	R ³	Produkt	Ausbeute
*-H	*-H		138a	50%
*-H	*-H		138b	48%
*-F	*-H		138c	44%
*-F	*-H		138d	47%
*-F	*-H		138e	57%
*-H	*-CH ₃		138f	53%
*-H	*-CH ₃		138g	86%
*-H	*-CH ₃		138h	61%

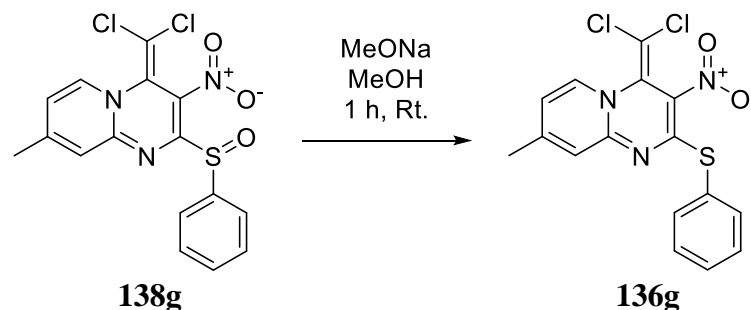
Zunächst fallen die meist moderaten Ausbeuten dieser Reaktion auf. Die gelben Thioether werden durch die Schwefeloxidation zu roten Feststoffen. Diese Änderung der elektronischen Struktur findet sich auch im Verhalten während der Aufarbeitung wieder. Erst mit Aceton als Hauptbestandteil des Lösungsmittelgemisches war es möglich, die Substanzen in entsprechender Menge von der Säule zu eluieren. Es wurden in allen Fällen auch Teile des Thioethers chromatographisch zurückgewonnen. Somit bewegen sich die Ausbeuten umsatzbezogen zwischen 70 und 80%. Dass keine vollständige Produktbildung möglich war, hängt auch mit der Reaktivität der Sulfoxide zusammen. Wenn die Reaktion bis zum vollständigen Verbrauch des Thioethers geführt wurde, war die Ausbeute sogar geringer. Dies wurde im Fall von **138b** näher untersucht. Hier konnte als Nebenprodukt die 4-Chlorbenzolsulfonsäure (**139**) isoliert werden. Diese entstand durch weitere Oxidation des Sulfoxids zunächst zum Sulfon und im Anschluss weiter zur Sulfonsäure bei gleichzeitiger Zersetzung des Pyrido[1,2-*a*]pyrimidins. Ein Absenken der Temperatur brachte keine weiteren Erfolge und führte ab einer Temperatur von -30 °C zum Stillstand der Reaktion.

Die Fluorderivate **138c** – **e** waren im Vergleich zu den zuvor dargestellten Derivaten **138a** und **b** weniger stabil und zersetzten sich damit schneller. Da dieses Verhalten mit dem elektronenziehenden Substituenten am Pyridinring zusammenhängt, wurden anschließend die elektronenreicheren Methylderivate **138f** – **h** dargestellt. Diese waren zwar ebenfalls nicht dauerhaft stabil, aber im Vergleich mit den anderen Derivaten die stabilsten. Dies ist gut an der herausstechenden Ausbeute des Derivats **138g** mit 86% zu erkennen.

Die Verbindungen **138a**, **c**, **f** und **h** sind spektroskopisch spannend zu beobachten. Das Kohlenstoffatomsignal der Methylengruppe in direkter Nachbarschaft zum Sulfoxid weist in allen Fällen eine Tieffeldverschiebung im ^{13}C -NMR-Spektrum von 26 – 28 ppm auf. Die Protonen dieser Kohlenstoffatome weisen zwar keine nennenswerten Verschiebungen auf, dafür sind sie aber nicht mehr chemisch äquivalent. Dieser Umstand ist der Chiralität des Sulfoxids in direkter Nachbarschaft geschuldet. Die Differenz des chemischen Shifts der Protonen bewegt sich zwischen 0.18 – 0.23 ppm. Die Kopplungskonstante der Protonen beläuft sich zwischen $^1J_{\text{H,H}} = 12.5 - 13.8$ Hz.

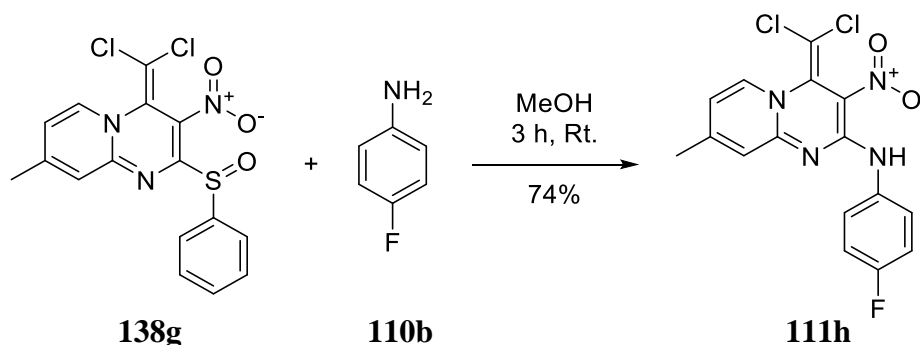
Ein weiterer Grund für die Synthese der Sulfoxide neben der Erhöhung ihrer bioaktiven Eigenschaften war, ihr Substitutionspotential mit den Benzotriazolylderivaten nicht umsetzbaren Nukleophilen zu ermitteln. Hier wurden vor allem Kohlenstoff- und Sauerstoffnukleophile sowie Halogenide untersucht. Umsetzungen mit Kohlenstoffnukleophilen oder Halogeniden konnten nicht erzielt werden, aber das Sulfoxid **138g**

reagierte mit Natriummethanolat in Methanol auf überraschende Weise. Statt einer Substitutionsreaktion wurde das Sulfoxid zum Thioether reduziert (s. Schema 107). Offenbar oxidieren die Sulfoxide selektiv Methanol, da die analoge Reaktion in Ethanol mit Natriummethanolat keine Oxidation erbrachte.



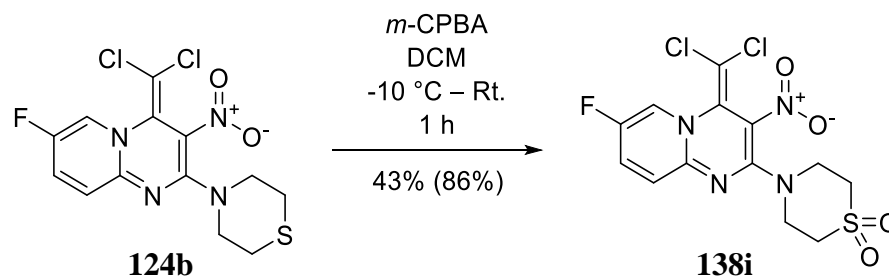
Schema 107: Umsetzung des Sulfoxids **138g** mit 4-Fluoranilin (**74b**) zum Aminoderivat **75h**.

Einzig bei der Umsetzung mit Aminen am Beispiel des Anilins **110b** zum Amin **111h** gelang mit einer Ausbeute von 74% eine Substitutionsreaktion. Das brachte aber keinen weiteren Substanzfortschritt, da entsprechende Reaktionsprodukte bereits zuvor zugänglich waren (s. Schema 108 und Kapitel 3.4).



Schema 108: Umsetzung des Sulfoxids **138g** mit 4-Fluoranilin (**110b**) zum Aminoderivat **111h**.

Das Thiomorpholinderivat **124b** wurde ebenfalls oxidiert. Da eine Oxidation zum Sulfoxid beabsichtigt war, wurde nur ein Äquivalent des Oxidationsmittels zugegeben. Innerhalb 1 h gelang jedoch ausschließlich die Oxidation zum Sulfon **138i**.



Schema 109: Oxidation des Thiomorpholinderivats **124b** zum Sulfon **138i**.

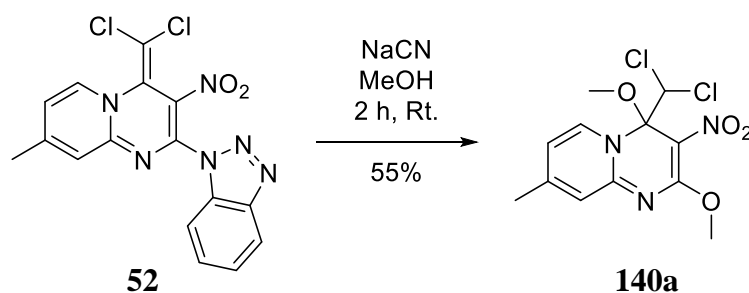
Dieses gehört zu den am wenigsten löslichen dargestellten Stoffe in dieser Arbeit. Die säulenchromatographische Aufarbeitung gestaltete sich daher schwierig, gelang aber

letztlich mit einer Ausbeute von 43% bzw. bezogen auf das begrenzende Oxidationsmittel mit 86% (s. Schema 109).

3.10 Modifizierungen mit C-Nukleophilen

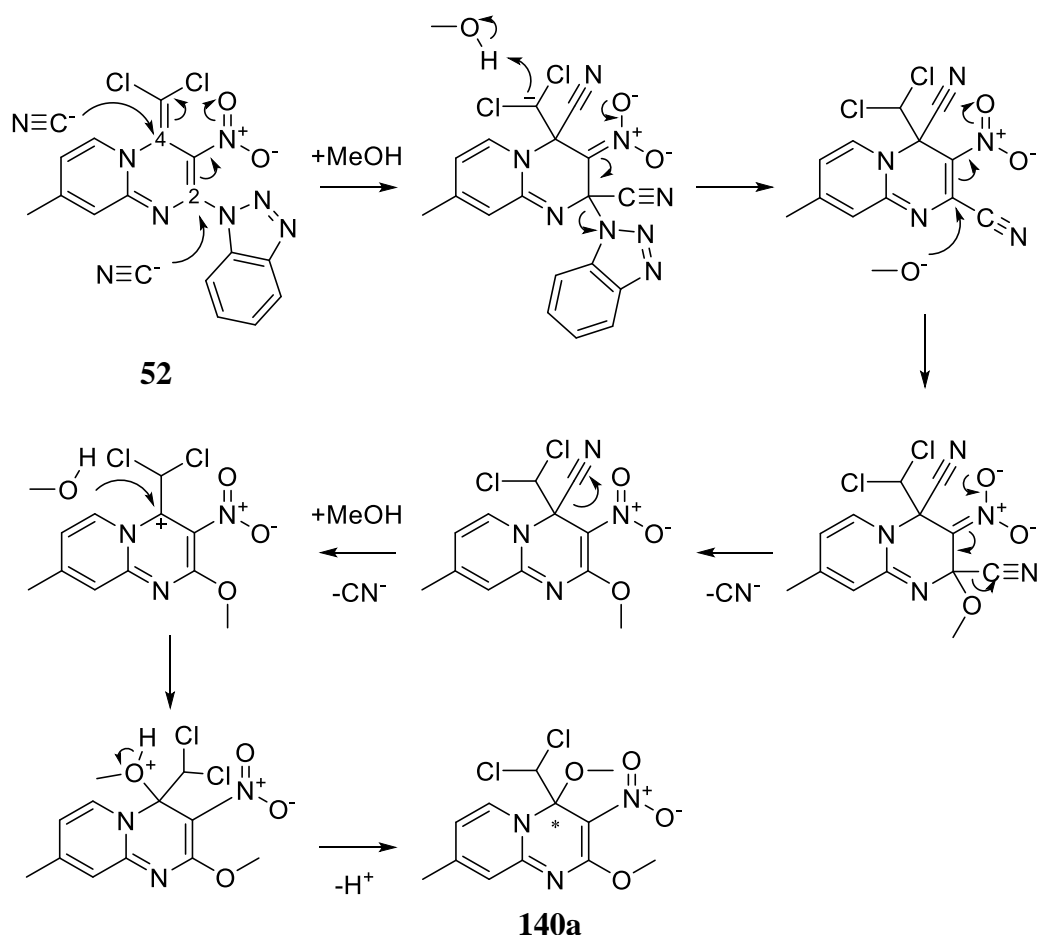
Als eines der einfachsten Kohlenstoffnukleophile wird das Cyanidanion beschrieben.^[154] Deshalb wurde untersucht, ob das Cyanidanion des Natriumcyanids mit dem Benzotriazolylderivat **52** eine Substitutionsreaktion eingeht. Zunächst wurde als Lösungsmittel DMF gewählt, da in ihm sowohl das anorganische Salz Natriumcyanid als auch das organische Derivat **52** löslich sind. Leider konnte selbst bei Temperaturen bis 80 °C keine Reaktion festgestellt werden. Ab einer Temperatur von 80 °C begann eine langsame Zersetzung des Edukts. Das Gleiche konnte in DMSO als Lösungsmittel beobachtet werden. Ein Versuch, die Reaktion in einem Zweiphasensystem durchzuführen, bei dem das Benzotriazolylderivat **52** in Diethylether gelöst sowie Natriumcyanid zusammen mit einem Phasentransferkatalysator in Wasser gelöst waren, erbrachte ebenfalls keinen Erfolg.

Obwohl das Derivat **52** schlecht in Methanol löslich ist, wurde ein Versuch in diesem Lösungsmittel gestartet, wobei erstmals eine Reaktion beobachtet wurde (s. Schema 110). Nach der säulenchromatographischen Aufreinigung konnte das gelbe Produkt **140a**, das aber kein Cyanidderivat war, mit einer Ausbeute von 55% isoliert werden.



Schema 110: Überraschende Reaktion von **52** mit Natriumcyanid zum Dimethoxyderivat **140a**.

Die STETTER-Reaktion bedient sich der Umpolung eines Aldehydcarbonylkohlenstoffatoms zur Bildung eines Kohlenstoffnukleophils. Ursprünglich diente als Katalysator für die STETTER-Reaktion ein Cyanidanion. Später wurden die Cyanidsalze durch Thiazoliumsalze zur Bildung von Yliden ersetzt. Zunächst hilft die STETTER-Reaktion aber mechanistisch, die Reaktion von **52** mit Methanol zu erklären (s. Schema 110). Die Betrachtung der Polarität der Dichlormethylengruppe zeigt eine Ähnlichkeit mit der Carbonylgruppe. Darauf basierend wird der Mechanismus aus Schema 111 vorgeschlagen. Wahrscheinlich laufen die Teilreaktionen nacheinander ab. Es ist nicht bekannt, ob die Teilreaktionen Gleichgewichtsreaktionen sind. Zur besseren Veranschaulichung werden sie in Schema 111 als gleichzeitig stattfindende Reaktionen dargestellt.



Schema 111: Mechanismusvorschlag zur Bildung von **140a** aus **52** und Natriumcyanid in Methanol.

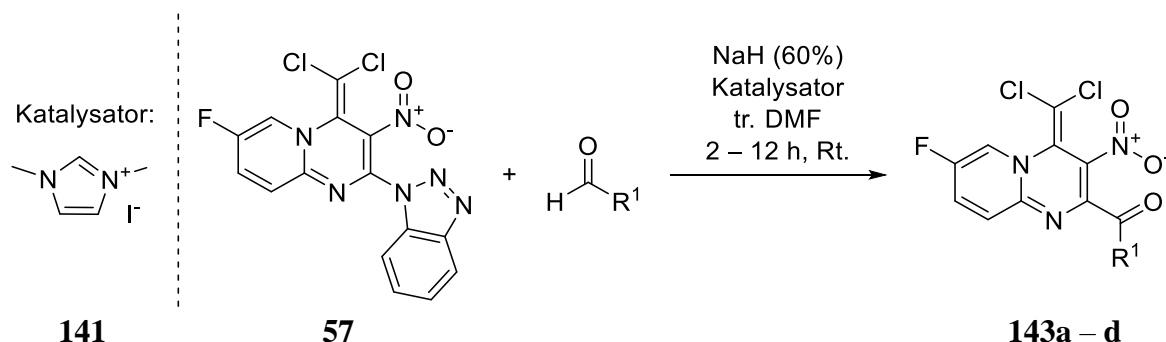
Am Kohlenstoffatom in 2-Position findet ein nukleophiler Angriff durch ein Cyanidion statt, unter Substitution der Benzotriazolylgruppe. An der 4-Position greift ebenfalls ein Cyanidanion nukleophil an, was zur Verlagerung der Ladung zum Kohlenstoffatom der Dichlormethylengruppe führt. Diese wird durch das Lösungsmittel Methanol protoniert. Das entstehende Methanolatanion kann nun nukleophil erneut an der 2-Position reagieren, was schließlich zur Substitution eines Cyanidanions führt. An der 2-Position fungierte das Cyanidanion vermutlich als Übergangsabgangsgruppe. Die Notwendigkeit der Methoxygruppe an der 2-Position zeigt sich für die Bildung des Carbokations durch Eliminierung eines Cyanidanions im 5. Schritt. Die Bildung des Kations wird durch den Elektronenschub der Methoxygruppe in 2-Position begünstigt und stabilisiert. Abschließend bildet sich das Produkt durch eine S_N1 -Reaktion. Leider konnten keine NMR-spektroskopischen Beweise für diesen Mechanismus gefunden werden. Die Reaktion verläuft zu schnell, sodass eine Identifizierung von Zwischenprodukten nicht möglich war. Die Dimethoxyverbindung **140a** wird als racemisches Gemisch isoliert, bei dem die 4-Position chiral ist.

Zum einen diene die STETTER-Reaktion als Inspiration zur Erklärung des Mechanismus der zur Bildung von **140a** führte, zum anderen liefert sie viele Beispiele für funktionierende Reaktionen mit Kohlenstoffnukleophilen. Die Darstellung eines Kohlenstoffnukleophils sollte mit Hilfe des Thiazoliumsalzes Thiamin (Vitamin B₁) als Katalysator erfolgen. Zunächst wurde die Reaktion mit dem Katalysator in abs. Ethanol mit tr. Triethylamin zur Deprotonierung des Thiamins am Benzotriazolylderivat **52** nach einer Vorschrift von LI getestet. Leider konnte keinerlei Reaktion, außer der Reaktion des Aldehyds mit sich selbst, festgestellt werden.^[155] Auch der Einsatz von Natronlauge in Ethanol nach einer Vorschrift von REN brachte selbst bei erhöhten Temperaturen keinen Fortschritt.^[156]

Einen erfolgreichen Ansatz für die Substitution chloresubstituierter Stickstoffheterocyclen verfolgte MIYASHITA. Die Nutzung von *in situ* generierten Carbenen durch Deprotonierung von Azoliumsalzen wie dem 1,3-Dimethylimidazoliumiodid (**141**) zur Umpolung von Aldehyden gelang MIYASHITA mit hohen Ausbeuten.^[157] Diese Methode nutzte ebenfalls MAICHROWSKI zur Substitution eines Chloresubstituenten an einem elektronenarmen Kohlenstoffatom.^[151] Zunächst konnte durch eine Methylierung von 1-Methyl-1*H*-imidazol (**142**) mit Methyljodid das 1,3-Dimethylimidazoliumiodid (**141**) mit einer Ausbeute von 85% dargestellt werden. Dieses muss unter Schutzgasatmosphäre, dunkel und kalt gelagert werden, da ansonsten Zersetzungen auftreten.

Die ersten Versuche, die analog der Literatur erfolgten, zeigten zwar eine Reaktion des Benzotriazols **57**, aber zunächst nur seine Zersetzung. Ein Absenken der Temperatur von 80 °C auf Raumtemperatur brachte die erste Darstellung des aroylsubstituierten Pyrido[1,2-*a*]pyrimidins **143a** mit einer Ausbeute von 8%. Da sich das Edukt **57** bei der Reaktion zu großen Teilen zersetzt hatte, wurde ein weiteres Absenken der Temperatur getestet. Unter einer Temperatur von 10 °C kam aber die gewünschte Reaktion zum Erliegen, und es fand nur eine langsame Zersetzung statt. Ein Erwärmen der Reaktion auf 35 °C führte zur Favorisierung der Zersetzungsreaktion. Es wurden auch andere Lösungsmittel statt tr. DMF getestet. Der Einsatz von tr. THF verhinderte dabei die Reaktion, obwohl tr. THF ebenfalls von MIYASHITA als Lösungsmittel erprobt worden war. Auch die Verwendung von tr. 1,4-Dioxan brachte keine Verbesserungen. Eine Erhöhung der Ausbeute konnte nur durch Erhöhung der Katalysatorkonzentration erreicht werden. Dabei zeigte sich ein Einsatz von 0.5 Mol-Äquivalenten einem höheren oder niedrigeren Einsatz überlegen. Dies führte aber nur zu einer Erhöhung der Ausbeute auf 15%. Da diese carbeninduzierte Umpolungsreaktion bislang noch nicht für die Substitution einer Benzotriazolylgruppe verwendet wurde und es die erste selektive Aroylierung eines Pyrido[1,2-*a*]pyrimidins bei einer bislang

überschaubaren Anzahl an Derivaten der Literatur ist, wurden zunächst trotz der geringen Ausbeute einige potentiell bioaktive Derivate dargestellt (s. Schema 112 und Tabelle 30).



Schema 112: Darstellung der arolysubstituierten Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine **143a – d**.

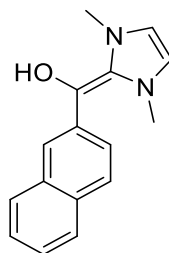
Tabelle 30: Ergebnisse der Darstellung der arolysubstituierten Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine **143a – d**.

R¹	Produkt	Ausbeute
	143a	15%
	143b	19%
	143c	20%
	143d	22%

Die 3,5-Difluorphenylgruppe zeigte sich in 2-Position an einem Chinolinderivat als besonders erfolgreich gegen Stämme von *B. cereus*, *E. coli* und *S. aureus*.^[158] Außerdem konnte die biologische Aktivität der jeweiligen Leitstrukturen durch Einsatz der jeweiligen Reste gegenüber Tuberkulose und Methicillin resistenten *S. aureus* Stämmen erhöht werden.^[159]

Während der Synthese der jeweiligen Substanzen **143a – d** wurden Versuche zur Reihenfolge der Zugabe der Substanzen gemacht. Die Hoffnung bestand darin, eine Lösung für das Problem des Angriffs des Natriumhydrids an **57** zu finden, was zu den geringen Ausbeuten durch Zersetzung führt. Ohne die Zugabe von **57** reagierten der Aldehyd und der Katalysator zu dem vermuteten Zwischenprodukt **144**, der sich als oranger Feststoff niederschlug (s. Schema 113). Nach Zugabe von **57** startete die Reaktion aber nicht. Erst nach erneuter Zugabe von zusätzlichem Natriumhydrid und zusätzlichem Katalysator

begann die Reaktion, und der Feststoff löste sich auf. Dies erbrachte aber keine Erhöhung der Ausbeute.



144

Schema 113: Vermutetes Zwischenprodukt **144** bei dem Versuch der Darstellung von **143c**.

Aus einer DMSO-Lösung konnte für (4-(Dichlormethylen)-7-fluor-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-yl)(3,5-difluorphenyl)methanon (**143d**) ein Einkristall gewonnen werden, der anschließend röntgenstrukturanalytisch untersucht wurde (s. Abbildung 13).

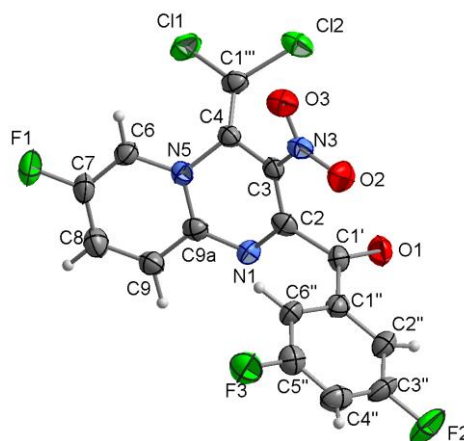


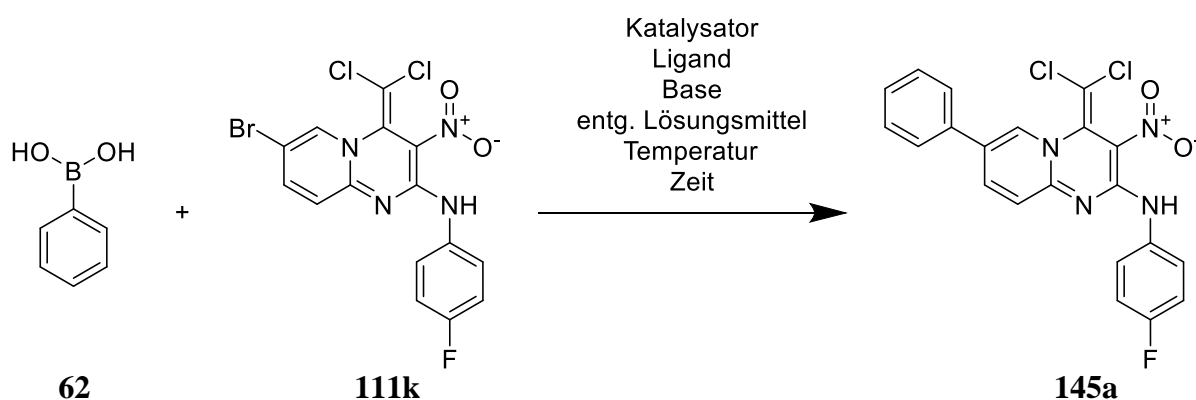
Abbildung 13: Kristallstruktur von (4-(Dichlormethylen)-7-fluor-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-yl)(3,5-difluorphenyl)methanon (**143d**).

Die Substanzen, die ein sekundäres Amin in 2-Position besitzen, dessen Proton eine Wasserstoffbrückenbindung zur benachbarten Nitrogruppe aufbaut, kristallisierten in einem monoklinen Kristallsystem, wohingegen **143d** in einem triklinen Kristallsystem mit der Raumgruppe *P*-1 kristallisierte. Es ist deutlich an der Lage des Aroylsubstituenten zu sehen, wie sich dieser frei drehen kann und eine entsprechende sterische Ausrichtung einnimmt, was im Kontrast zu den starren aminischen Strukturen (s. Abbildung 2 und Abbildung 9) steht.

Neben dem Aufbau von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen durch eine carbenkatalysierte aroylische Substitution in 2-Position bietet sich der Aufbau durch palladiumkatalysierte Kupplungsreaktionen an. Diese würden eine Modifizierung am Pyridinring von halogensubstituierten Derivaten erlauben. Eine der wichtigsten Methoden ist die von SUZUKI

und MIYAURA 1979 entwickelte C-C-Kreuzkupplungsreaktion zwischen Boronsäuren und ungesättigten Halogenderivaten im basischen Medium.^[160] Für die Kupplungsreaktion mit dem Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinsystem wird hauptsächlich Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) als Katalysator in den Lösungsmitteln 1,4-Dioxan oder 1,2-Dimethoxyethan bei Temperaturen von 80 – 120 °C mit Natrium- oder Kaliumcarbonat als Base beschrieben.^[161] In jüngster Zeit konnten höhere Ausbeuten mit dem Dichlormethan-komplex von [1,1'-Bis(diphenylphosphin)ferrocen]dichlorpalladium(II) erzeugt werden.^[162] Auf dieser Datenlage basierend wurde zunächst die Reaktion mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) als Katalysatorkomplex mit Phenylboronsäure (**62**) sowie dem Bromderivat **111k** getestet und entsprechend verändert und optimiert, um das Phenylderivat **145a** darzustellen (s. Schema 114 und Tabelle 31). In allen Fällen wurden 10 mol% des Liganden und 5 mol% des Palladiumkatalysators verwendet.

Eine Besonderheit bei der Durchführung der SUZUKI-MIYAURA Reaktionen bestand in der gewählten Form der Entgasung, um eine Deaktivierung des Liganden durch Oxidation des Phosphors mit gelöstem Sauerstoff zu vermeiden. Sofern in den verwendeten Vorschriften überhaupt auf das Entgasen der Lösungsmittel hingewiesen wurde, so wurde es meistens vorher durchgeführt. Um aber die höchste Qualität der Reaktanden zu erreichen, wurden zunächst immer alle Edukte und Lösungsmittel zusammengegeben und dann gemeinsam in Lösung durch das „Freeze-Pump-Thaw“-Verfahren entgast, was letztlich zu guten Resultaten führt.



Schema 114: Versuchsaufbau zur Optimierung der SUZUKI-MIYAURA Kupplung am Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinsystem zur Darstellung von **145a**.

Tabelle 31: Ergebnisse der Optimierung der SUZUKI-MIYaura Kupplung am Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinsystem zur Darstellung von **145a**.

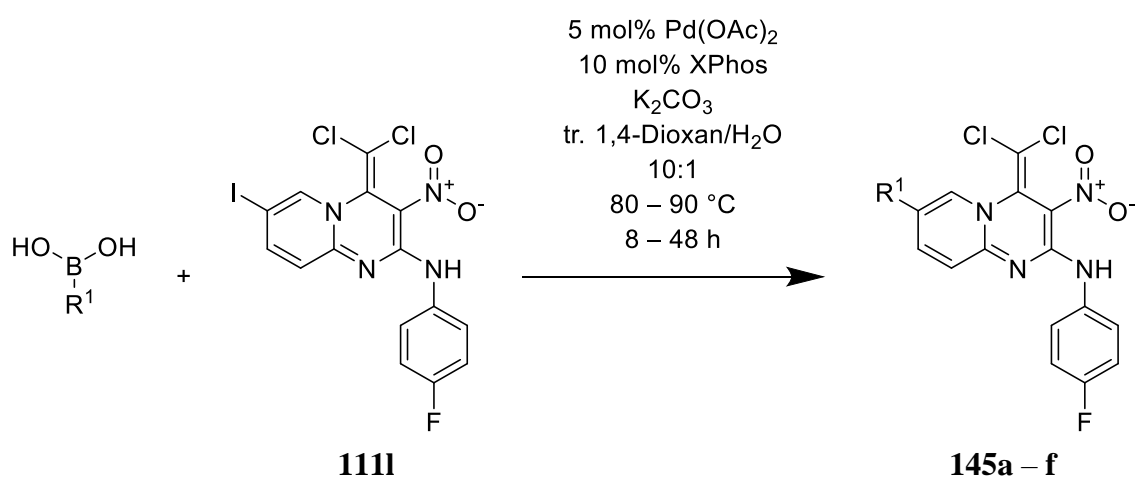
Nr.	Katalysator	Ligand	Base	Lösungsmittel	Temperatur	Zeit	Ausbeute
1	Palladium(0)	PPh ₃	Na ₂ CO ₃	1,4-Dioxan, H ₂ O	80 °C	24 h	8%
2	Palladium(0)	PPh ₃	Na ₂ CO ₃	1,4-Dioxan, H ₂ O	60 °C	24 h	0%
3	Palladium(0)	PPh ₃	Na ₂ CO ₃	1,4-Dioxan, H ₂ O	80 °C	48 h	9%
4	Palladium(0)	PPh ₃	K ₂ CO ₃	1,4-Dioxan, H ₂ O	80 °C	48 h	7%
5	Palladium(0)	PPh ₃	K ₃ PO ₄	1,4-Dioxan, H ₂ O	80 °C	48 h	4%
6	Palladium(0)	PPh ₃	K ₃ PO ₄	Toluol, H ₂ O	100 °C	24 h	0%
7	Palladium(0)	PPh ₃	Na ₂ CO ₃	1,2-DME, H ₂ O	80 °C	24 h	8%
8	Pd(II)(OAc) ₂	P(Cy) ₃	Na ₂ CO ₃	1,4-Dioxan, H ₂ O	100 °C	24 h	10%
9	Pd(II)(OAc) ₂	SPhos	Na ₂ CO ₃	1,4-Dioxan, H ₂ O	100 °C	24 h	11%
10	Pd(II)(OAc) ₂	XPhos	Na ₂ CO ₃	1,4-Dioxan, H ₂ O	100 °C	24 h	14%
11	Pd(II)(OAc) ₂	XPhos	K ₃ PO ₄	1,4-Dioxan, H ₂ O	100 °C	24 h	34%
12	Pd(II)(OAc) ₂	XPhos	K ₂ CO ₃	1,4-Dioxan, H ₂ O	100 °C	24 h	54%
13	Pd(II)(OAc) ₂	XPhos	K ₂ CO ₃	1,4-Dioxan, H ₂ O	85 °C	24 h	76%

Zunächst wurde nach allgemein erfolgreichen Bedingungen aus der Literatur der Versuch 1 durchgeführt (s. Tabelle 31).^[163] Dieser gelang mit einer Ausbeute von 8%, wobei das Edukt **111k** in großen Teilen zurückgewonnen werden konnte. Da die Stabilität des Pyrido[1,2-*a*]pyrimidins in anderen Lösungsmitteln bei Temperaturen > 80 °C nicht gegeben ist, wurde eine Reduktion der Temperatur auf 60 °C getestet, was aber zu einem Reaktionsabbruch führte (Versuch 2). Eine Verlängerung der Reaktionszeit erbrachte nur eine Erhöhung der Ausbeute auf 9% (Versuch 3). Ein Überschreiten der Reaktionszeit von 48 h wurde dabei als nicht sinnvoll erachtet, da aus der Literatur bekannt war, dass sich nach 40 h bereits Konglomerate des Katalysators bilden, welche eine Verringerung der aktiven Oberfläche zur Folge haben und die Reaktion damit faktisch zum Stillstand kommt.^[164] Dies konnte auch durch eine NMR-spektroskopische Verfolgung der Reaktion bestätigt werden, da die Reaktion hauptsächlich in den ersten 12 h stattfindet und danach nur noch marginale Umsätze zu verzeichnen sind.

Ein Wechsel der Base zeigte eher eine Verschlechterung der Reaktion (Versuch 4, 5) und auf Grund der zu geringen Löslichkeit von **111k** in Toluol als Lösungsmittel konnte kein Umsatz beobachtet werden (Versuch 6). Mit dem aus der Literatur empfohlenen 1,2-Dimethoxyethan konnten nur die gleichen Ausbeuten wie unter Verwendung von 1,4-Dioxan erreicht werden (Versuch 7). Erst ein Wechsel des Liganden hin zu

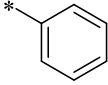
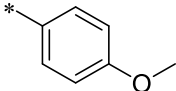
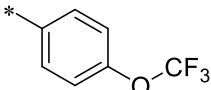
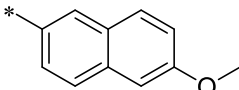
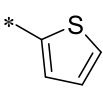

elektronenreicheren Phosphinen bewirkte eine Erhöhung der Ausbeute auf erstmals über 10% nach einer Vorschrift von PENG (Versuch 8).^[165] Dabei liefern stabilere Liganden wie XPhos und SPhos gegenüber Tricyclohexylphosphin bessere Ausbeuten (Versuch 9, 10). Mit XPhos konnte durch den Wechsel der Base und eine erneute Reduktion der Reaktionstemperatur eine Ausbeute von 76% erreicht werden (Versuch 10 – 13). Zuletzt wurde ein Wechsel des Halogensubstituenten getestet. Mit dem Iodderivat **111l** konnte eine Ausbeute von 80% erzielt werden, wobei mit dem Chlorderivat **111s** kein Umsatz sowohl mit XPhos als auch SPhos beobachtet wurde (s. Tabelle 32). Aus diesem Grund wurden alle weiteren Reaktionen verschiedener Boronsäuren mit dem Iodderivat **111l** durchgeführt (s. Schema 115 und Tabelle 32).

Die Auswahl der Boronsäuren wurde vorwiegend im Hinblick auf die Löslichkeit des zu erwartenden Produkts als auch zum Aufzeigen der Bandbreite der Möglichkeiten getroffen. Das Phenylderivat **145a** zeigte bereits eine schlechte Löslichkeit, die aber durch die Methoxygruppe bei der Darstellung von **145b** erhöht werden konnte. Die Darstellung von **145c** war vor allem von unterschiedlichen Ergebnissen in Screenings bioaktiver Substanzen inspiriert. Die Anwendung reicht von Tuberkulose bis zum Pflanzenschutz in Form des von BAYER CROPSCIENCE S.A. patentierten Indoxacarb.^[166] Insgesamt konnten Ausbeuten zwischen 49 – 80% erreicht werden. Zwar konnte mit Hilfe der NMR-spektroskopischen Untersuchung der Reaktion festgestellt werden, dass eine vollständige Umsetzung stattfindet, doch auf Grund der Notwendigkeit einer säulenchromatographischen Aufreinigung gingen Teile des Produkts auf dem Kieselgel verloren.



Schema 115: Durchgeführte SUZUKI-MIYAUURA Reaktionen am Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinsystem zur Darstellung von **145a – f**.

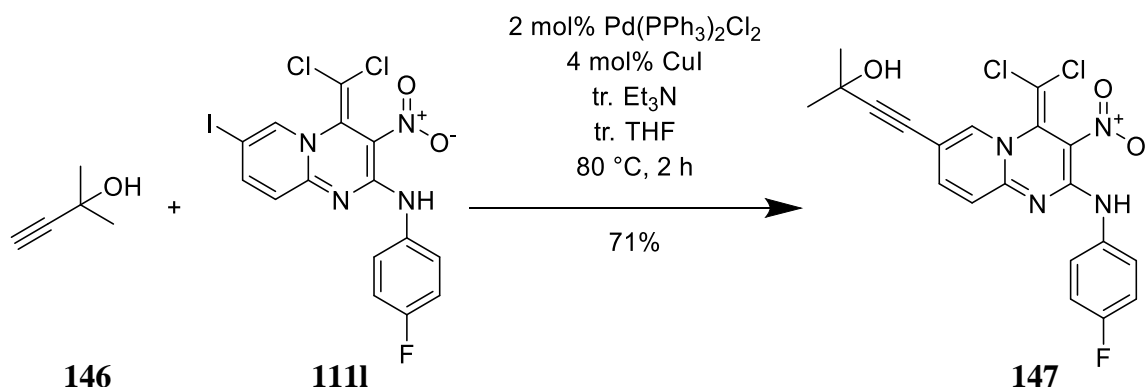
Tabelle 32: Ergebnisse der SUZUKI-MIYAURA-Reaktionen am Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinsystem zur Darstellung von **145a – f**.

R¹	Produkt	Ausbeute
	145a	80%
	145b	72%
	145c	63%
	145d	74%
	145e	64%
	145f	49%

WAGSCHAL konnte 2019 erstmal zeigen, wie der SUZUKI-MIYAURA-Mechanismus mit XPhos abläuft. Bisher wurde der $\text{Pd}^0(\text{XPhos})_2$ -Komplex als im Katalysekreislauf aktiver Komplex beschrieben. Stattdessen steht dieser Komplex aber in einem Gleichgewicht mit dem $\text{Pd}^0(\text{XPhos})$ -Komplex, welcher der eigentlich aktive Teilnehmer an der Kupplungsreaktion ist. Dieser Nachweis gelang durch die Untersuchung der Kinetik der oxidativen Addition mit Hilfe der Cyclovoltammetrie und der NMR-Spektroskopie. Der $\text{Pd}^0(\text{XPhos})_2$ Komplex wird zuvor in einem ebenfalls beschriebenen intramolekularen Prozess aus dem $\text{Pd}^{\text{II}}(\text{OAc})_2(\text{XPhos})$ -Komplex reduktiv gebildet, bei dem als Oxidationsprodukt XPhos-oxid entsteht.^[167]

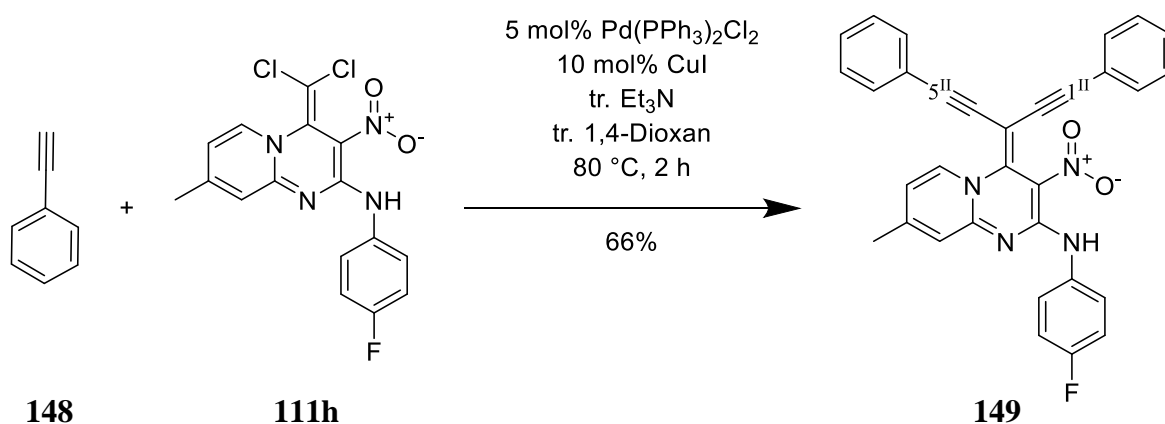
Neben der SUZUKI-MIYAURA-Kupplung ist ein weiterer wichtiger Vertreter der C-C-Kupplungsreaktionen die SONOGASHIRA-HAGIHARA-Kreuzkupplungsreaktion. Mit Hilfe dieser Reaktion kann der Halogensubstituent durch eine Alkynylgruppe ersetzt werden. Zunächst wurde versucht, die Reaktion in reinem tr. Triethylamin durchzuführen. Dies gelang mit nur mäßigem Erfolg, da das Iodderivat **111i** in tr. Triethylamin schlecht löslich war. Als Alkynyledukt wurde das 2-Methyl-3-buten-2-ol (**146**) genutzt, weswegen tr. THF als Lösungsmittel verwendet und tr. Triethylamin nur in benötigter Menge als Base

zugegeben wurde. Auf diese Weise konnte das Alkinylderivat **147** nach einer säulenchromatographischen Aufarbeitung mit einer Ausbeute von 71% gewonnen werden (s. Schema 116).



Schema 116: Darstellung des Alkinylderivats **147** mit Hilfe der SONOGASHIRA-HAGIHARA-Reaktion.

Als Besonderheit der SONOGASHIRA-HAGIHARA Reaktion können Vinylhalogenide reaktiver als aromatische Halogenide sein.^[168] Dies bestätigte sich bei der Darstellung von **147** nicht, lässt aber Raum für weitere Untersuchungen. In der Literatur gibt es bislang keinen Nachweis für eine erfolgreiche Kupplungsreaktion an einer Dichlormethylengruppe, wohl aber an Dibrommethylengruppen.^[169] Daher war zunächst fraglich, ob eine entsprechende Reaktion an der Dichlormethylengruppe gelingen würde. Für einen möglichst selektiven Verlauf wurde **111h** als Edukt für die Kupplungsreaktion ausgewählt. Als Alkinylderivat wurde Phenylacetylen (**148**) verwendet. Da **111h** eine schlechte Löslichkeit in THF aufweist, wurde stattdessen zu tr. 1,4-Dioxan gewechselt. Auf diese Weise gelang erstmals eine Umsetzung einer Dichlormethylengruppe zum Bisacetylenderivat **149** mit Hilfe einer SONOGASHIRA-HAGIHARA-Reaktion in einer Ausbeute von 66% (s. Schema 117).

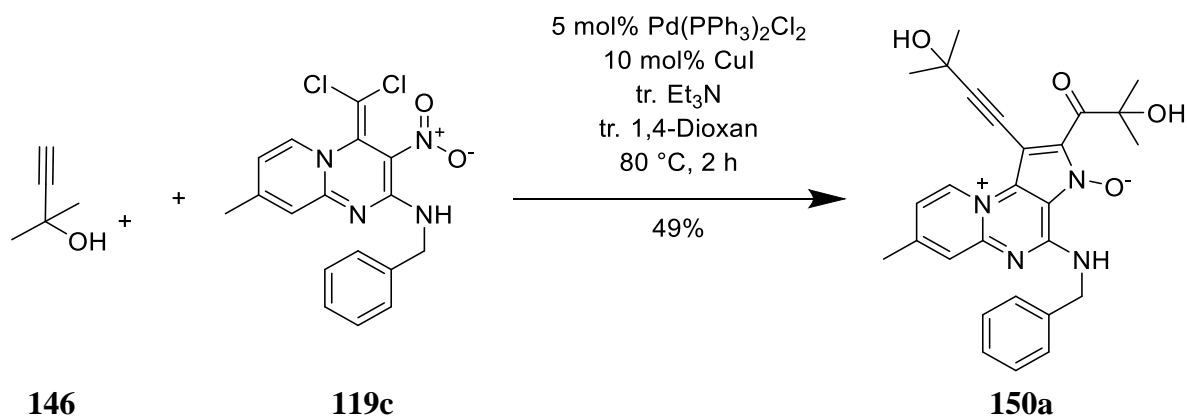


Schema 117: Erste erfolgreiche Umsetzung eines Dichlormethylenderivats in der SONOGASHIRA-HAGIHARA-Reaktion zur Darstellung des Bisacetylenderivats **149**.

Die Vergrößerung des π -Elektronensystems führt auch in diesem Fall zu einem bathochromen Shift. Die Löslichkeit des Bisacetylens **149** war in den meistens

Lösungsmitteln zu gering für eine umfassende spektroskopische Analyse. Mit Hilfe von deuteriertem DMF und sehr langen Messzeiten konnte letztlich eine verlässliche NMR-Analyse stattfinden. Für eine genaue Zuordnung der Kohlenstoffatomsignale der Phenylacetylenreste wurden die chemischen Verschiebungen mit Hilfe von SPARTAN berechnet. Die Geometrieoptimierung wurde mit dem Basissatz 6-31G* und dem Dichtefunktional PBE0 durchgeführt. Die anschließende Berechnung der Verschiebungen fand im Vakuum mit dem Basissatz 6-31G* und dem Dichtefunktional ω B97X statt. Überraschend ist hierbei die Tieffeldverschiebung des phenylständigen Kohlenstoffatomsignals des *E*-Acetylenrestes. Dies hat einen Wert von $C1^{\text{II}} = 102.8$ ppm. Das Z-Äquivalent hat einen Wert von $C5^{\text{II}} = 96.5$ ppm. Dies ist ein stärkerer Unterschied als ihn die Signale der Kohlenstoffatome, die an die Methyleinheit substituiert sind, aufweisen. Der Unterschied zwischen dem Wert von $C2^{\text{II}} = 86.4$ ppm und dem Wert von $C4^{\text{II}} = 87.8$ ppm ist deutlich geringer. Dies hängt mit der räumlichen Nähe des Kohlenstoffatoms $C1^{\text{II}}$ zum Sauerstoffatom der Nitrogruppe zusammen.

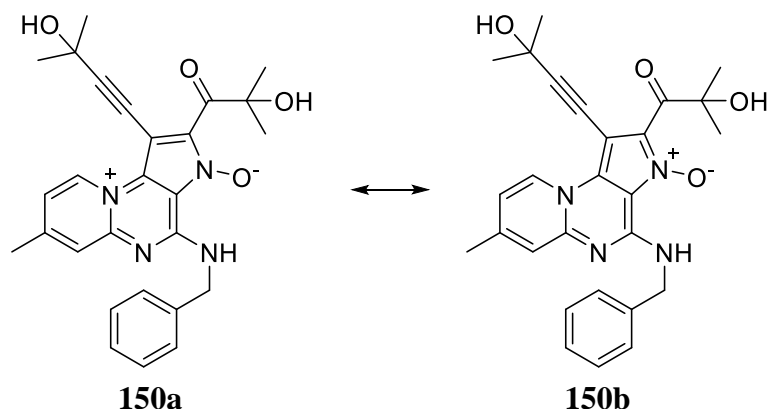
Mit dem Ziel einer besseren Löslichkeit sollte daher die Reaktion mit einem Acetylanderivat untersucht werden, das eine polare Gruppe besitzt. Die Wahl fiel auf den zuvor genutzten Alkohol **146**. Dieser wurde mit dem Benzylaminderivat **119c** in einer SONOGASHIRA-HAGIHARA-Reaktion umgesetzt, wobei nicht das erwartete Produkt mit einer Ausbeute von 49% entstanden ist, sondern die Betainstruktur **150a** (s. Schema 118).



Schema 118: Darstellung des Betains **150a** durch Umsetzung des Dichlormethylenderivats **119c** in der SONOGASHIRA-HAGIHARA Reaktion.

Die dargestellte Struktur gab überraschend markante Signale in den NMR-Spektren. Zunächst fiel das Carbonylkohlenstoffatomsignal bei $C1^{\text{III}} = 196.0$ ppm auf. Außerdem weisen die Protonen der Hydroxygruppen deutliche Unterschiede auf. Erwartet wurde ein Signal im Bereich von 4.5 – 6 ppm wie bei dem Signal von $3^{\text{I}}\text{-OH} = 5.57$ ppm. Das andere Hydroxyproton wurde aber deutlich tieffeldverschoben bei $2^{\text{III}}\text{-OH} = 9.52$ ppm gefunden. Diese Verschiebung kommt durch die Möglichkeit der Wasserstoffbrückenbildung mit dem

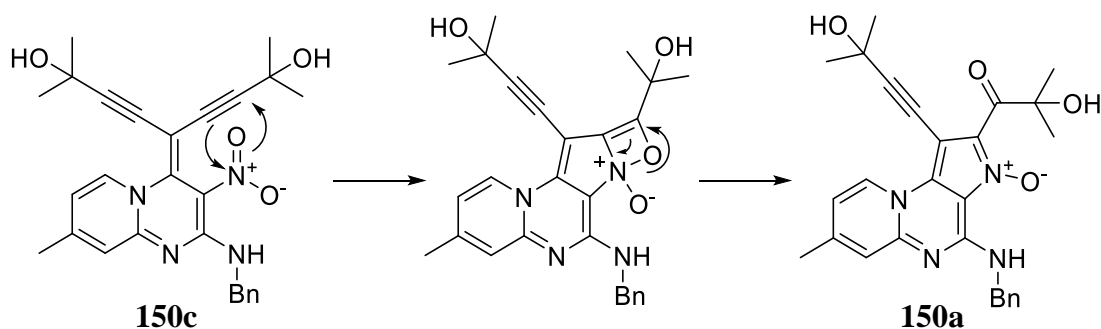
benachbarten Carbonylkohlenstoffatom oder der räumlich nahegelegenen *N*-Oxid-Funktion zustande. Die korrekte Zuordnung der Kohlenstoffsignale der Atome C1 und C2 gelang durch die Berechnung der Struktur unter denselben Bedingungen wie im Fall von **149**.



Schema 119: Die möglichen mesomeren Formen **150a** und **150b**.

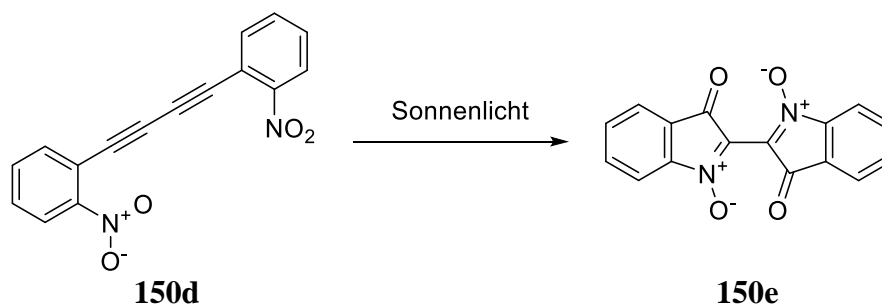
Die gemessenen NMR-Werte stimmen für den berechneten Fall der gezeigten Struktur **150a** besser überein als im Vergleich zur mesomeren Struktur **150b** (s. Schema 119). Dies deutet darauf hin, dass **150a** auf Grund der Möglichkeit ein größeres aromatisches und konjugiertes System auszubauen, auch die bevorzugte Form des Moleküls ist.

In Bezug auf den Mechanismus wird zunächst von einer erfolgreichen SONOGASHIRA-Reaktion wie im Fall von **149** ausgegangen, was zur Bildung des Zwischenproduktes **150c** führt. Die Betrachtung der NMR-Spektren von **149** zeigten bereits Wechselwirkung zwischen der Alkynylgruppe und der Nitrogruppe. Daher wird von der intermediären Ausbildung eines Bicyclus ausgegangen, der auf Grund seiner hohen Ringspannung rasch zerfällt (s. Schema 120).



Schema 120: Mechanismsvorschlag für die Darstellung von **150a**.

Es gibt eine Vielzahl unterschiedlicher Cyclisierungsreaktionen von *ortho*-substituierten Nitroverbindungen.^[170] Analog verläuft die photochemische Reaktion des roten Diisatogens **150e**, das zu Indigo reduziert werden kann (s. Schema 121).^[171]



Schema 121: Die photochemische Nitro-Alkinylcyclisierung zur Bildung des Diisatogens **150e**.^[171]

Auf dieser Grundlage wird davon ausgegangen, dass die Cyclisierung des Pyrido[1,2-*a*]pyrimidins **150a** ebenfalls photochemisch induziert wird. Eine Beteiligung des Palladiumkatalysators bei der Reaktion kann aber nicht ausgeschlossen werden. Für eine genaue Aufklärung der Reaktion müssen zukünftig weitere Versuche durchgeführt werden.

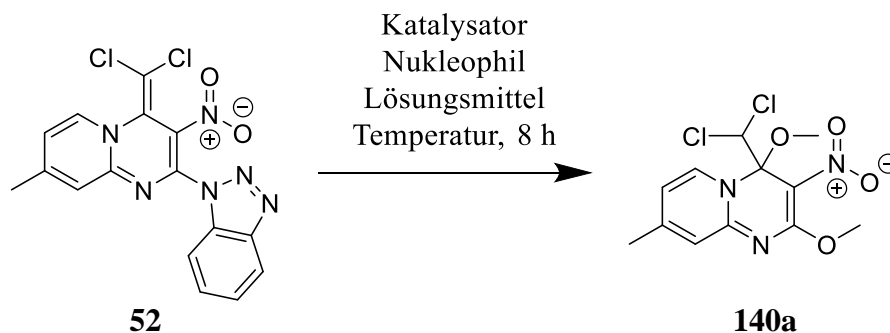
Zusammenfassend konnte zunächst die 2-Position für die Substitution mit Kohlenstoffnukleophilen erschlossen werden. Dabei wurde auf eine im Arbeitskreis bekannte carbenkatalysierte Aroylierungsreaktion zurückgegriffen. Weiterhin konnten die Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine sowohl für die SUZUKI-MIYAUURA-Reaktion als auch für die SONOGASHIRA-HAGIHARA-Reaktion zugänglich gemacht werden. Dabei konnten erstmals entsprechende C-C-Kupplungsreaktionen mit einer Dichlormethylengruppe durchgeführt werden, wobei in einem Fall durch die Nähe zur Nitrogruppe eine Cyclisierung zwischen der Nitrogruppe und einer Alkinylgruppe zum *N*-Pyrroloxid **150a** stattfand.

3.11 Modifizierungen mit *O*-Nukleophilen

Sauerstoff ist ein wichtiges Heteroatom für die Chemie bioaktiver Substanzen. Aus diesem Grund ist die Möglichkeit, eine Substitution in 2-Position zum Aufbau eines Etherderivats durchführen zu können, von Bedeutung. Die Nukleophilie des Hydroxidions bzw. von Alkoholaten hängt stark vom Lösungsmittel ab. Es kann Vorteile haben, ein schwach koordiniertes Anion in unpolaren Lösungsmitteln zur Reaktion zu bringen. Gleiches gilt auch für gut solvatisierte Anionen in polaren Lösungsmitteln. Dies hängt vom angestrebten mechanistischen Verlauf der Reaktion ab.

Es wurden umfangreiche Untersuchungen mit den Natriumsalzen von Methanol, Ethanol, Isopropanol, Cyclopentanol und Phenol durchgeführt. Dabei wurden sowohl die Alkohole als jeweiliges Lösungsmittel für die Reaktion überprüft als auch Toluol, Dichlormethan, Diethylether, 1,4-Dioxan, Acetonitril, DMF und Wasser getestet. Es wurde immer bis zur Rückflusstemperatur erwärmt und die Reaktion für mindestens 24 h beobachtet. Dieses Vorgehen wurde ebenfalls mit Natrium-, Kalium- und Lithiumhydroxid getestet. Auch die Versuche, die Benzotriazolylderivate als aktivierte Säurederivate zu sehen und unter entsprechenden Bedingungen mit DMAP und Triethylamin in tr. DCM umzusetzen, brachte keinen Erfolg. Der einzige Fall einer positiven Umsetzung konnte mit Natriummethanolat in Methanol beobachtet werden. Dies verwundert angesichts der Tatsache, dass die pKs-Unterschiede zwischen Ethanol und Methanol gering sind. JENCKS untersuchte die Nukleophilie unterschiedlicher Alkoholate auch im Hinblick auf ihre Basizität. Er stellte aber nur einen geringen Zusammenhang fest und beschrieb, dass obwohl sich die Basizität einiger Alkoholate um den Faktor 250 unterschied, sich die Reaktionsrate nicht einmal verdoppelte. Er merkte weiterhin die Bedeutung der Wahl des Lösungsmittels an, fand aber keine genaue Erklärung, warum Methanol die besten Eigenschaften für eine nukleophile Substitution mit Methanolat aufweist.^[172] Dies bestätigt letztlich die Beobachtung, dass offenbar nur Methanol in der Lage ist, eine Reaktion mit dem Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinsystem einzugehen.

Zuvor war eine Darstellung entsprechender Ether wie **140a** bereits unter Einsatz von Natriumcyanid bekannt (s. Schema 110). Daher wurden Versuche unternommen, Natriumcyanid als Katalysator für die Reaktion zu verwenden, was zu einer geringfügigen Erhöhung der Ausbeute führte. Mit 0.1 Mol-Äquivalenten Natriumcyanid erfolgt die Reaktion mit einer Ausbeute von 87% (s. Schema 122 und Tabelle 33).

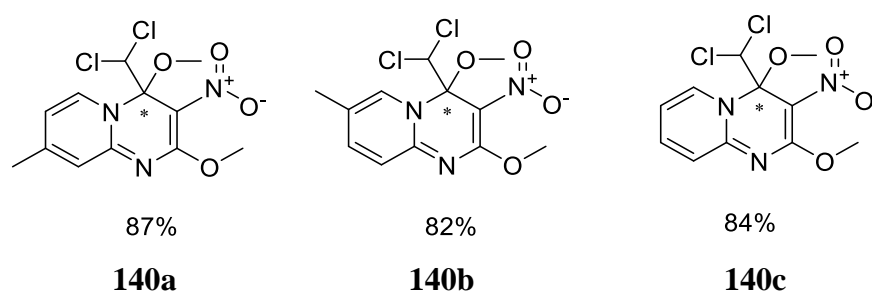


Schema 122: Optimierung der Darstellung des Dimethoxyderivats **140a**.

Tabelle 33: Ergebnisse der Optimierung der Darstellung des Dimethoxyderivats **140a**.

Nr.	Lösungsmittel	Nukleophil	Katalysator	Temperatur	Ausbeute
1	MeOH	MeONa	-	Rf.	65%
2	MeOH	-	1.0 Äq. NaCN	20 °C	42%
3	MeOH	MeONa	1.0 Äq. NaCN	20 °C	71%
4	MeOH	MeONa	0.5 Äq. NaCN	20 °C	62%
5	MeOH	MeONa	0.1 Äq. NaCN	Rf.	87%

Als weitere Derivate wurden **140b** und **140c** mit ebenfalls guten Ausbeuten dargestellt (s. Schema 123). Alle Substanzen lagen als racemisches Gemisch vor. Das chirale Zentrum befindet sich am Kohlenstoffatom C4.



Schema 123: Die neben **101** erfolgreich dargestellten Dimethoxyderivate **140a-c**.

Es war schwierig, einen Einkristall aus der Reihe der Dimethoxyderivate **140a – c** zu züchten. Letzlich gelang es, aus einer Lösung von 4-(Dichlormethyl)-2,4-dimethoxy-7-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**140b**) in DMSO einen Einkristall zu gewinnen und röntgenkristallografisch zu untersuchen (s. Abbildung 14).

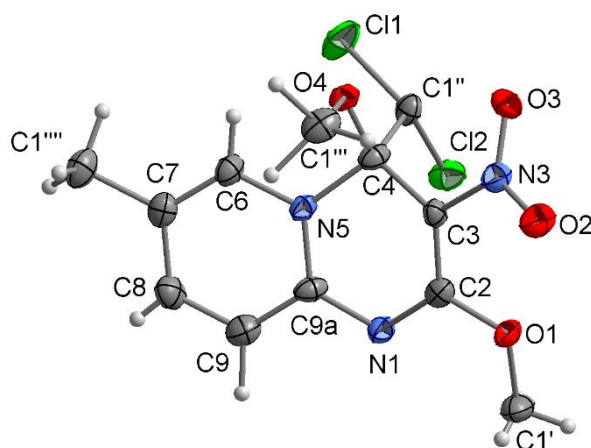
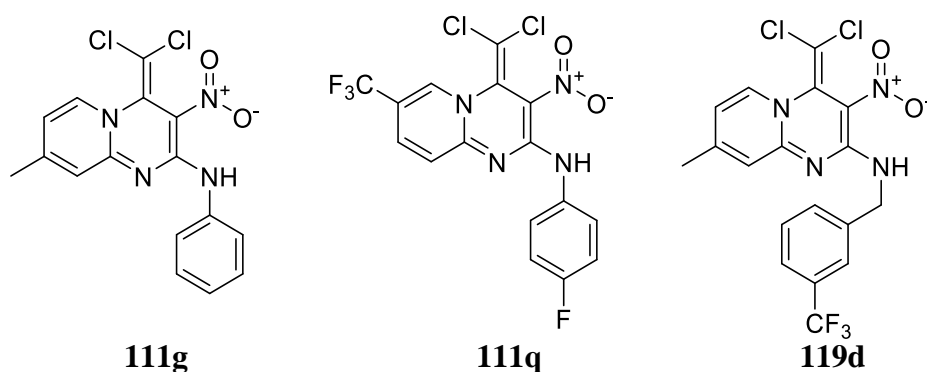


Abbildung 14: Kristallstruktur von 4-(Dichlormethyl)-2,4-dimethoxy-7-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**140b**).

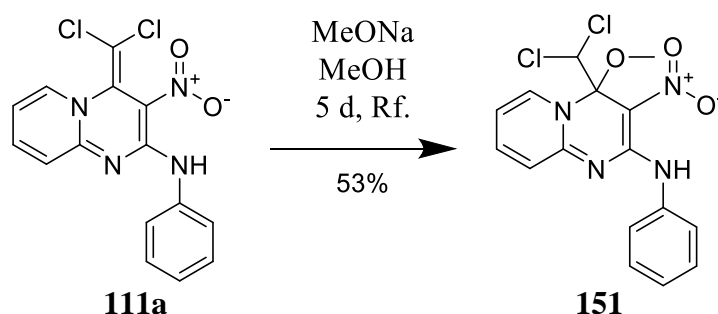
Die Substanz kristallisiert im triklinen Kristallsystem in der Raumgruppe $P\bar{1}$ aus. Die Elementarzelle baut sich abwechselnd aus dem *R*- und dem *S*-konfigurierten Produkt auf. Während an der 2-Position eine nukleophile Substitutionsreaktion mit einem tetraedrischen Übergangszustand stattfindet, addiert sich in der 4-Position Methanol an die Dichlormethylengruppe. Solche Reaktionen sind von Methanol beispielsweise mit Ketonen zu den entsprechenden Halbacetalen bekannt und deuten eine gewisse Vergleichbarkeit der Dichlormethylengruppe mit einer Carbonylgruppe an. Eine Acetalisierung von Carbonylverbindungen ist lange bekannt. Hingegen existieren für die Dichlormethylengruppe nur zwei Beobachtungen einer solchen Additionsreaktion mit Methanol in α -Stellung von KRISTOL und von FRANZÈN.^[173]

Eine Addition von Aminen in der 4-Position wurde bereits zuvor beschrieben (s. Schema 72, Schema 79, Schema 80 und Tabelle 16). Es stellt sich die Frage, ob die Addition von Methanol an die Dichlormethylengruppe auch an weiteren Verbindungen dieser Arbeit möglich ist. Dies wurde an der elektronenreichen Verbindung **111g**, am elektronenarmen 2-Aminoderivat **111q**, an dem Benzylderivat **119d**, welches bereits für eine aminische Additionsreaktion zugänglich war, und am Stammsystem **111a** getestet. Es zeigte sich bei den Versuchen mit **111g**, **111q** und **119d** keine Umsetzung (s. Schema 124). In allen Fällen wurde unter Rückflusstemperatur gearbeitet und, nachdem nach 24 h keine Umsetzung zu sehen war, zunächst 1*H*-Benzotriazol (**26**) und später ebenfalls Natriumcyanid zugegeben und die Reaktion für weitere 24 h beobachtet.



Schema 124: Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine, die keine Additionsreaktion mit Methanol zeigten.

Im Fall von **111a** konnte eine Umsetzung festgestellt werden (s. Schema 125). Es wurde das 4-Methoxyderivat **151** mit einer Ausbeute von 53% nach einer säulenchromatografischen Aufarbeitung erhalten.



Schema 125: Darstellung des Methoxyderivats **151**.

Es konnte keine Erklärung gefunden werden, warum **111a** im Gegensatz zu den anderen Derivaten eine Umsetzung gezeigt hat. Da die Reaktion mit Systemen unterschiedlicher Elektronendichte nicht funktionierte, muss ein Zusammenhang mit der Elektronendichte ausgeschlossen werden. Eine Betrachtung der ^{13}C -NMR-Spektren aller Edukte, die eine Umsetzung mit Aminen oder Methanol an der Dichlormethylengruppe zuließen, zeigten keine besonderen Gemeinsamkeiten. Damit ist eine gezielte Reaktionsführung an dieser Position bislang nicht möglich.

ZAPOL'SKII und KAPPE gelang in der Vergangenheit erfolgreich der Aufbau von Tetrazolen durch Umsetzung von Dichlormethylenderivaten in DMF bei Raumtemperatur mit Natriumazid.^[64,174] Daher erfolgte analog eine Umsetzung mit den im Multigrammmaßstab darstellbaren Dimethoxyderivaten **140a – c**. Bei Raumtemperatur fand noch keine Umsetzung statt, erst bei Temperaturen ab 90 °C. Die höchsten Ausbeuten wurden mit einer konstanten Temperatur bei 95 °C erreicht, wobei eine Überschreitung um 10 °C vermutlich zu Zersetzungen führte, was die Ausbeute wieder abnehmen ließ. Leider fand nicht die gewünschte Darstellung der Tetrazole statt. Stattdessen konnte eine Ringöffnung unter Bildung der Azinsäuren **153a – c** beobachtet werden (s. Schema 126 und Tabelle 34).

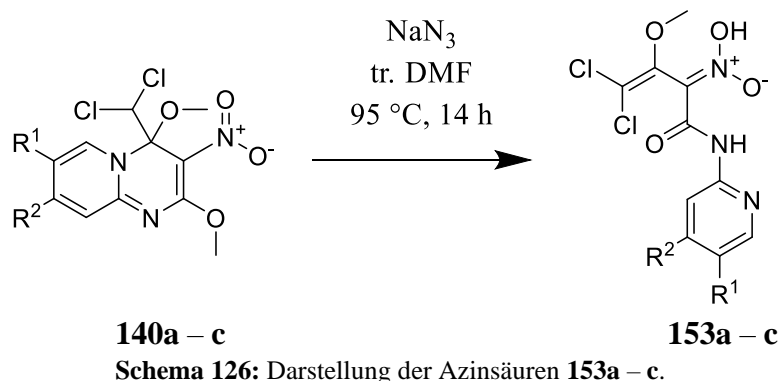
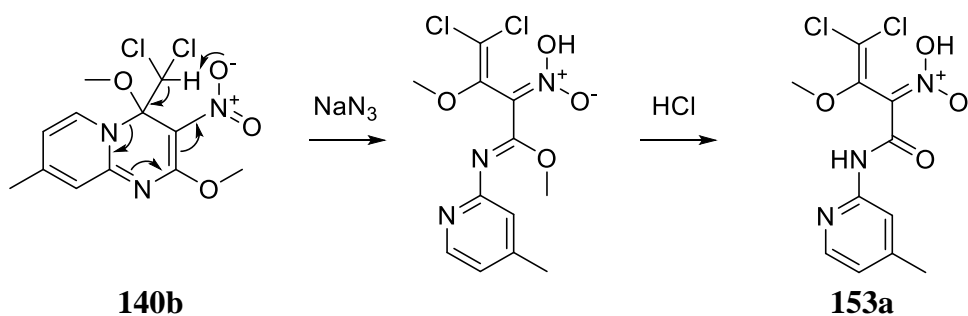


Tabelle 34: Ergebnisse der Darstellung der Azinsäuren **153a – c**.

R¹	R²	Produkt	Ausbeute
H – *	H ₃ C – *	153a	55%
H ₃ C – *	H – *	153b	87%
H – *	H – *	153c	67%

Die Azinsäuren **153a – c** konnten mit Ausbeuten von 55 – 87% im Multigrammmaßstab dargestellt werden. Ohne die Zugabe von Natriumazid war bei den Temperaturen nur eine Zersetzungsreaktion festzustellen. Ebenfalls wichtig war die Zugabe von verdünnter wässriger Salzsäure bei Raumtemperatur nach der Reaktion. Offensichtlich bildet sich zunächst ein Zwischenprodukt, welches erst durch Zugabe der Salzsäure zur eigentlichen Azinsäure zerfällt. Spannend bei der Reaktion ist zunächst die Öffnung des Ringes. Nachfolgend muss aber eine Demethylierung der Methoxygruppe in 2-Position eintreten, um unter Bildung eines Amids eine Stabilisierung des Systems durchzuführen.

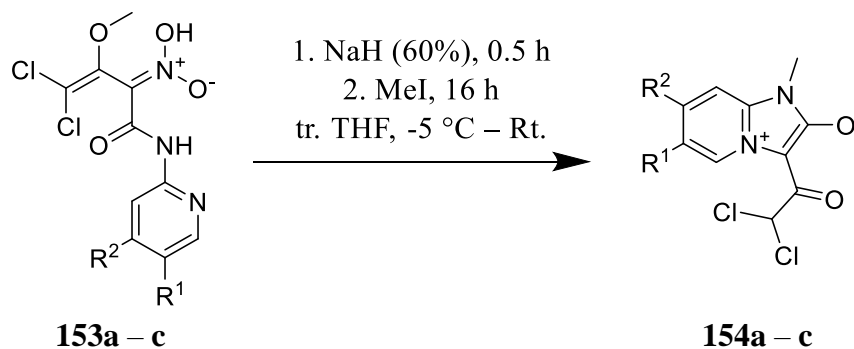
Dank der Kristallstruktur von **140b** (s. Abbildung 14) ist die räumliche Nähe zwischen dem Sauerstoffatom der Nitrogruppe und dem Proton der Dichlormethylgruppe (2.2 Å) bewiesen. So lässt sich über einen Tautomeriemechanismus der vermutlich zuerst stattfindende Ringöffnungsschritt erklären. Fraglich ist, ob dieser Schritt noch durch das Azidanion katalysiert wird. Vermutlich findet im Folgenden durch die Zugabe von Salzsäure die Demethylierung statt, was zur Darstellung eines stabileren Amids führt (s. Schema 127). Ähnliches ist aus Umsetzungen von 2-Methoxypyridinen bekannt, die durch Mineralsäuren zu Pyridin-2(1*H*)-onen umgesetzt werden und sogar unter Aufgabe des aromatischen Systems eine Amidfunktion aufbauen.^[175]



Schema 127: Mechanismusvorschlag für die Darstellung der Azinsäure **153a**.

Ein Hinweis auf die Bildung von Methylchlorid konnte mit Hilfe der NMR-Spektroskopie nicht gefunden werden. Ebenso war kein Nachweis für Methylazid vorzufinden. Belegt werden kann nur die Notwendigkeit der Zugabe von Natriumazid und von wässriger Salzsäure am Ende der Reaktion. Als Nebenprodukt konnte in geringer Menge (< 1%) säulenchromatographisch 2-Azido-4-methylpyridin (**152**) isoliert und NMR-spektroskopisch charakterisiert werden. Ein Zusammenhang mit der Reaktion oder dem Mechanismus wird aber vorerst ausgeschlossen und das Azid **152** als Zersetzungsprodukt aufgefasst. Die Gründe für das System, diese Reaktion einzugehen, sind vermutlich die Bildung des aromatischen Systems im Pyridinring, aber auch die Möglichkeit der Konjugation mit dem ehemaligen Butadienrest. Hier können sich mit dem Azinsäureproton verschiedene Tautomere bilden, aber auch mesomere Grenzstrukturen sind formulierbar, was insgesamt die Stabilität des Systems rund um die ebenfalls als energetisch günstig anzusehende Amidfunktion erhöht.

Für eine noch genauere NMR-spektroskopische Betrachtung der Struktur **153** sollte für die Aufnahme von 2D-Spektren das Amidstickstoffatom methyliert werden. Dies erfolgte mit Methyljodid und Natriumhydrid in tr. THF. Dabei zeigte sich statt der erwarteten eine Ringschlussreaktion unter Bildung der mesomeren Betaine **154a – c** mit Ausbeuten von 16 – 26% (s. Schema 128 und Tabelle 35).

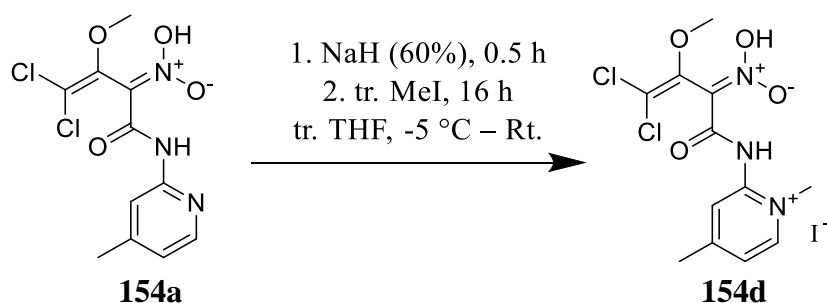


Schema 128: Darstellung der mesomeren Betaine **154a – c**.

Tabelle 35: Ergebnisse der Darstellung der Betaine **154a** – **c**.

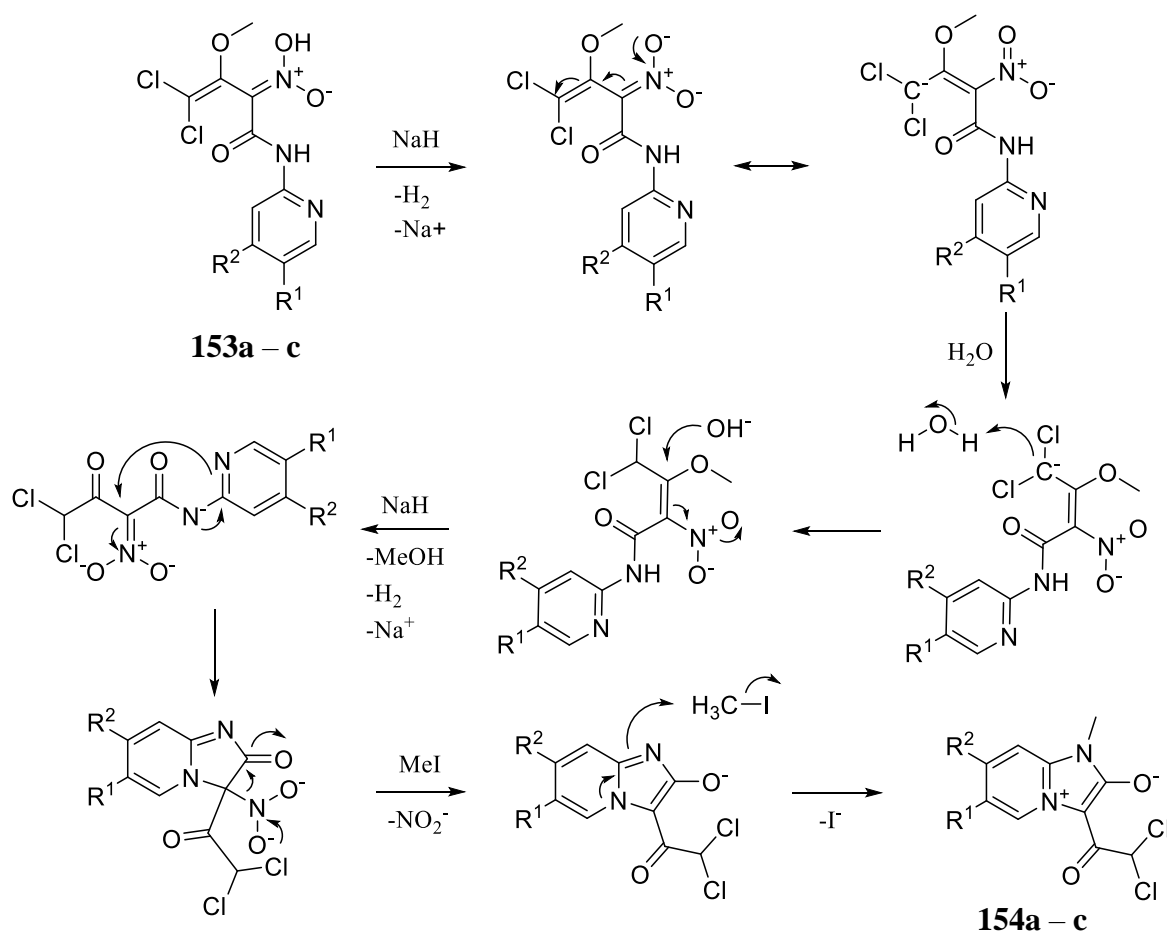
R¹	R²	Produkt	Ausbeute
H–*	H ₃ C–*	154a	26%
H ₃ C–*	H–*	154b	18%
H–*	H–*	154c	16%

Die Aufarbeitung des Produkts erfolgte erneut säulenchromatographisch und benötigte Aceton als Eluenten. Insgesamt konnten viele Zersetzungsprodukte beobachtet, aber nicht sauber isoliert oder charakterisiert werden. Es wurde auf unterschiedliche Weise versucht, die Ausbeute der Reaktion zu erhöhen. Dabei wurden vor allem Erkenntnisse über notwendige Schritte bei der Synthese gewonnen. Zum einen ist der Einsatz von zwei Äquivalenten Natriumhydrid notwendig. Ebenfalls ist es wichtig, dem System eine gewisse Zeit für die Reaktion zu geben sowie keine weitere Wärme zuzuführen. Ein Wechsel des Lösungsmittels brachte die Reaktion entweder zum Erliegen oder verschlechterte die Ausbeute wie im Fall von DMF. Die ersten Mechanismenvorschläge suchten eine Lösung für das Problem der Demethylierung der Methoxygruppe. Zwar war dies aus der vorhergehenden Reaktion bereits bekannt, aber diesmal war weder Wasser noch eine Säure verwendet worden. Da aber die Darstellung der Struktur nur unter Zuhilfenahme von Wasser mechanistisch geklärt werden konnte, wurde nochmal darauf geachtet, dass kein Wasser zugefügt wurde. Für diesen Reaktionsversuch wurde auch das Methyljodid getrocknet. Tatsächlich konnte unter diesen vollständig trockenen Bedingungen die Darstellung eines anderen Betains beobachtet werden (s. Schema 129). Dieses Betain **154d** wurde mit einer Ausbeute von 17% dargestellt.

**Schema 129:** Darstellung des Betains **154d** unter vollständig trockenen Bedingungen.

In einer Gegenprobe wurde ein Äquivalent Wasser zur vollständig getrockneten Reaktion wie in Schema 129 zugegeben. Dies brachte die gesamte Reaktion zum Erliegen. Erst die Zugabe des Äquivalents Wasser nach 0.5 h zusammen mit dem Methyljodid führte erneut

zur Darstellung von **154a** mit einer Ausbeute von 26%. Auf Grundlage dieser Hinweise konnte der Mechanismus aus Schema 130 als der wahrscheinlichste favorisiert werden. Zunächst wird die Azinsäure durch die anfängliche Zugabe des Natriumhydrids deprotoniert. Es findet eine mesomere Umlagerung bzw. Verteilung der negativen Ladungen zwischen der Nitrogruppe und der Dichlormethylengruppe statt. Möglich ist ebenfalls eine zusätzliche Deprotonierung des Amidstickstoffatoms. Diese Reihenfolge konnte jedoch nicht bestimmt werden. Jetzt wird im nächsten Schritt Wasser benötigt, damit sich eine Dichlormethylgruppe bilden kann und das entstehende Hydroxidion unter Bildung eines Methanolmoleküls zu einer Demethylierung der Methoxygruppe führt. Der Angriff des Hydroxidions am methoxylierten Kohlenstoffatom führt zur Bildung eines Halbacetals das unter formaler Abgabe von Methanol zum Keton zerfällt. Das sich so zwischen zwei Ketogruppen bildende Kohlenstoffatom ist extrem elektronenarm. Nach der Deprotonierung des Amids kann über das Pyridinstickstoffatom ein Ringschluss mit diesem Kohlenstoffatom erfolgen.



Schema 130: Mechanismusvorschlag für die Darstellung der Betaine **154a – c**.

Im Folgenden verlässt Nitrit das Molekül als Abgangsgruppe unter weiterem Ausbau des konjugierten Systems. Ebenfalls findet nun unter Aromatisierung des Systems die

Methylierung des Stickstoffatoms statt. Auf diesem Weg entsteht das Betain, in dem sich die negative Ladung zwischen den Sauerstoffatomen verteilen kann.

Dieser Mechanismus erklärt die Notwendigkeit von Wasser und Methyljodid, damit sich das stabile Betain bilden kann. Ähnliche Strukturen konnten im hauseigenen Arbeitskreis von SCHMIDT mit LINDNER über einen anderen Weg dargestellt werden. Der Abgleich der NMR-Daten der Ergebnisse LINDNERS mit den in dieser Arbeit dargestellten mesomeren Betaine half zur sicheren Bestimmung der Strukturen ebenso wie das Züchten eines Einkristalls der Substanz **154b** aus DMSO.^[176]

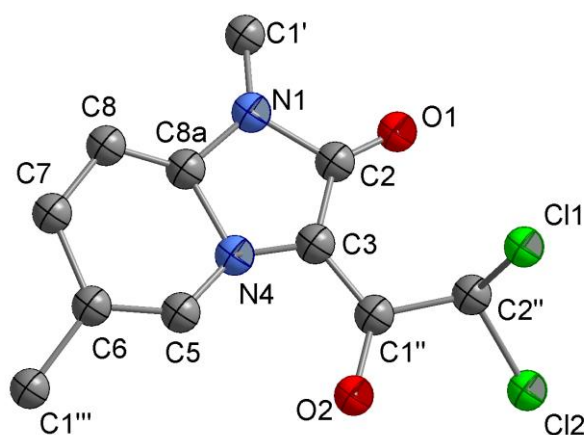
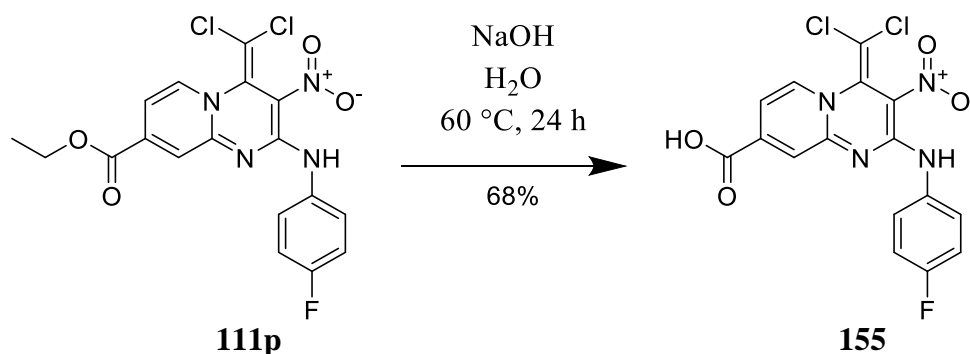


Abbildung 15: Kristallstruktur von 3-(2,2-Dichloroacetyl)-1,6-dimethyl-1*H*-imidazo[1,2-*a*]pyridin-4-ium-2-olat **154b**.

Die Substanz kristallisiert im triklinen Kristallsystem in der Raumgruppe $P\bar{1}$ aus. Zusammenfassend führte der Versuch der nukleophilen Substitution mit Sauerstoffnukleophilen am Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinsystem zu einer spannenden Heterocyclenchemie, die in der Darstellung von neuartigen mesomeren Betainen mit dem 1*H*-Imidazo[1,2-*a*]pyridin-4-ium-2-olat-grundgerüst endete.

3.12 Weitere Reaktionen

Die Weiterentwicklung der in dieser Arbeit beschriebenen Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine für ihre Anwendung als bioaktive Wirkstoffe beinhaltet auch die Erhöhung der Löslichkeit. Je besser die Löslichkeit in wässrigen Medien ist, desto besser kann auch die Aufnahme durch Organismen erfolgen. Eine der besten Methoden für die Erhöhung der Löslichkeit ist die Einführung einer Carbonsäuregruppe. Die direkte Darstellung eines Pyrido[1,2-*a*]pyrimidins mit einer Carbonsäuregruppe am Pyridinring gelang nicht. Deswegen wurde untersucht, ob es möglich ist, eine Estergruppe zu verseifen, ohne das Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinsystem anzugreifen. Zunächst wurden Verfahren verwendet, die in der Literatur als besonders schonend beschrieben wurden. Dazu gehörten Umsetzungen mit Lithiumhydroxid bei 0 °C in Methanol oder THF sowie mit Natriumhydroxid bei Raumtemperatur.^[177] Die organischen Lösungsmittel versprachen eine bessere Umsetzung, da sie bereits das Edukt gut lösten. Leider zersetzte sich bereits unter diesen Bedingungen das Edukt. Letztlich erwies sich die einfachste Methode mit einer Wassersuspension und langsamer Zugabe von Natriumhydroxid bei 60 °C als die am effektivste (s. Schema 131). Nach einer säulenchromatografischen Aufarbeitung mit einem Ethylacetat-Methanolgemisch als Eluenten konnte die Carbonsäure **155** mit einer Ausbeute von 68% isoliert werden.

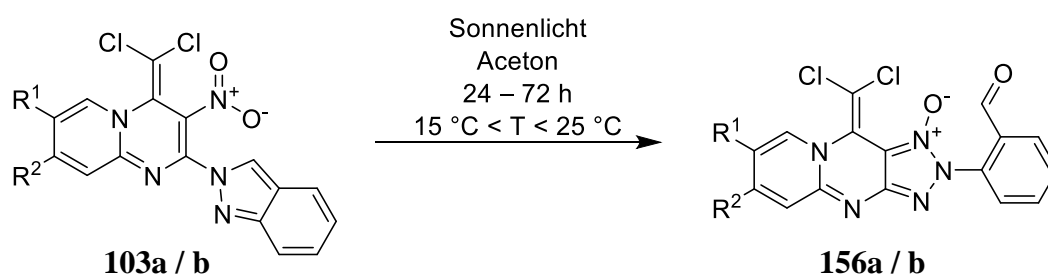


Schema 131: Verseifung des Esters **111p** zur Carbonsäure **155**.

Die Löslichkeit in Wasser konnte auf diesem Weg deutlich erhöht werden. Dies zeigt einen guten Weg für weitere Modifizierungen bei biologisch stark wirksamen Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinen auf, um entsprechende Nachteile zu eliminieren und durch eine bessere Löslichkeit ggf. die Wirkung sogar noch zu erhöhen bzw. die benötigte Substanzmenge für eine gleiche Wirkung zu reduzieren.

Die Umlagerung von ungesättigten Indazolyl-Nitro-Verbindungen zu Triazolyl-*N*-oxiden wurde von KUPIEC untersucht.^[89] Es sollte geklärt werden, ob die entsprechende Reaktion auch an Indazolylsubstituierten Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinen mit entsprechenden Erfolgen durchführbar sind.

Zunächst konnte eine Umsetzung des Indazolylderivats **103a** gelöst in Aceton unter Bestrahlung mit Sonnenlicht nach der Vorschrift von KUPIEC beobachtet werden.^[89] Es stellte sich aber während der Bestrahlung eine plötzliche Zersetzung ein, die wiederholt und zu unterschiedlichen Zeitpunkten auftrat. Eine nähere Untersuchung ergab einen Zusammenhang mit der Temperatur. Die tieforange Lösung erwärmte sich im Sonnenlicht auf über 40 °C. Ab einer Temperatur von ca. 30 °C begannen die Zersetzungen. Durch Einhalten eines Temperaturfensters bis maximal 25 °C konnten die Reaktionen erfolgreich ohne Zersetzungserscheinungen durchgeführt und die Triazolyl-*N*-oxide **156a** / **b** mit Ausbeuten von 62 – 81% dargestellt werden (s. Schema 132 und Tabelle 36).



Schema 132: Photochemische Darstellung der Triazolyl-*N*-oxide **156a** / **b**.

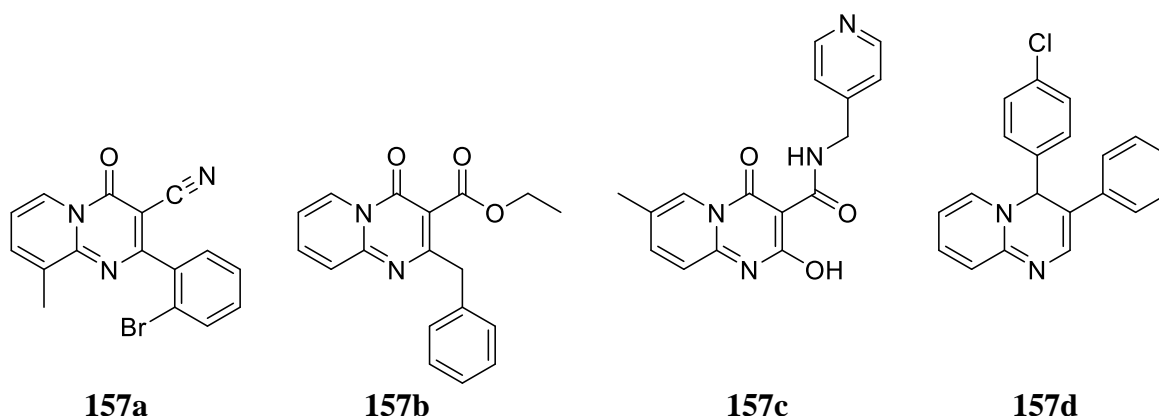
Tabelle 36: Ergebnisse der photochemischen Darstellung der Triazolyl-*N*-oxide **156a** / **b**.

R¹	R²	Produkt	Ausbeute
H ₃ C-*	H-*	156a	62%
H-*	H ₃ C-*	156b	81%

Die Triazolyl-*N*-oxide **156a** / **b** waren auf Grund ihrer schlechten Löslichkeit für weitere Reaktionen nicht geeignet, weshalb dieser Synthesepfad nicht weiterverfolgt wurde. Zukünftig könnte die Löslichkeit dieser Substanzklasse durch Modifizierungen, wie z.B. durch Oxidation des Aldehyds zur Carbonsäure, erhöht werden. Hier gilt es zu prüfen, ob diese Triazolyl-*N*-oxide entsprechende Reaktionen eingehen können, ohne sich zu zersetzen, da bereits Temperaturen über 30 °C in Aceton zu Zersetzungen geführt hatten.

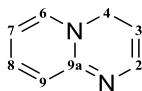
3.13 Aromatizität

Im Zuge dieser Arbeit konnten 15 Kristallstrukturen von Pyrido[1,2-*a*]pyrimiderivaten und die Kristallstruktur eines Pyrazino[1,2-*a*]pyrimidins gemessen werden. Auf Grund dieser vielen Derivate bot sich eine strukturelle Systemanalyse an. Vor allem die Aromatizität des Ringsystems bzw. das Ausmaß der Konjugation verdienten Interesse. In der Literatur ist die Datenlage gering. Es konnten lediglich die vier bicyclischen Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinsysteme **157a** – **d** gefunden und mit den in dieser Arbeit untersuchten Kristallstrukturen verglichen werden (s. Schema 133).



Schema 133: Literaturbekannte Kristallstrukturen **157a** – **d** mit einem Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinsystem.^[178–181]

Die Bindungslängen wurden den entsprechenden Bindungen zwischen den mit ihren IUPAC Nummerierungen versehenen Atomen (s. Schema 134) zugeordnet und in Tabelle 37 und Tabelle 38 aufgelistet. Das National Institute of Standards and Technology des U.S. Departments of Commerce gibt eine Liste experimentell bestimmter Bindungslängen heraus, welche für die Einordnung der hier präsentierten Bindungslängen zu Rate gezogen wurde.^[182]



Schema 134: Die IUPAC-Nummerierung des Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinsystems.

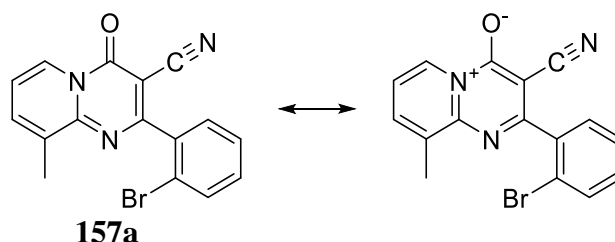
Tabelle 37: Die durch Röntgenstrukturanalyse bestimmten Bindungslängen der Verbindungen **157a** – **d** in Å.^[178–181]

	N1-C2	C2-C3	C3-C4	C4-N5	N5-C6	C6-C7	C7-C8	C8-C9
157a	1.2872	1.3645	1.4608	1.3716	1.3878	1.2799	1.4074	1.3477
157b	1.3440	1.3803	1.4111	1.4363	1.3809	1.3313	1.3986	1.3526
157c	1.3277	1.4025	1.4247	1.4461	1.3852	1.3478	1.4130	1.3506
157d	1.3803	1.3582	1.4905	1.5208	1.3428	1.3533	1.4022	1.3774

Tabelle 38: Die durch Röntgenstrukturanalyse bestimmten Bindungslängen der Verbindungen **157a – d** in Å. ^[178–181]

	C9-C9a	C9a-N1	C9a-N5	C4-X	C3-CN	CN	C7-CH ₃
157a	1.3939	1.3377	1.4116	1.3404	1.3867	1.2115	1.4271
157b	1.4096	1.3311	1.3757	1.2257	C2-OH	C=O	
157c	1.4120	1.3343	1.3765	1.2279	1.3288	1.2527	
157d	1.4368	1.3352	1.3569	1.5299			

Die Bindungslänge für aromatische Systeme von einem Stickstoff- zu einem Kohlenstoffatom beträgt im Mittel 1.339 ± 0.008 Å.^[182] Von diesem Mittel weichen die Bindungen der Substanzen **157a – d** bereits teilweise (> 0.181 Å) ab. Im Besonderen zeigt die Bindung C4-N5 durch ihre größere Länge einen höheren Einfachbindungscharakter. Die Kohlenstoff-Kohlenstoffbindungen zeigen einen eher aromatischen Charakter. Die Bindungslängen aromatischer Bindungen zwischen Kohlenstoffatomen liegen im Mittel bei 1.396 ± 0.014 Å.^[182] Die Bindungen der Substanzen passen gut in dieses Bild mit einzelnen Ausreißern, die einen partiellen Einfachbindungscharakter besitzen. Vorwiegend lässt sich dies bei Substanz **157d** feststellen. Dies hängt sicherlich mit dem C4 4-Chlorphenylsubstituenten zusammen, während die Substanzen **157a – c** in C4 Position eine Carbonylgruppe tragen. Die C=O Bindungslänge einer Carbonylgruppe beträgt im Mittel 1.197 ± 0.028 Å.^[182] Die Substanzen **157b – c** zeigen in ihren Bindungslängen weiterhin einen Doppelbindungscharakter in Nachbarschaft zu einem Stickstoffatom (Amid) wie z.B. in Harnstoff (C=O = 1.221 Å)^[182]. Die Substanz **157a** hat mit einer Bindungslänge von C4-O = 1.3404 Å in diesem Fall einen partiellen Einfachbindungscharakter.^[182] Hier zeigt sich die Bedeutung einer mesomeren Grenzstruktur, die zur Aromatisierung des Systems führt (s. Schema 135).

**Schema 135:** Mesomere partiell aromatische Grenzstrukturen der Substanz **157a**.

Diese Möglichkeit einer Aromatisierung des Systems besitzen die Substanzen **157b – c** ebenfalls. Über dieses Modell lässt sich die Abweichungen zu einem weniger aromatischen Charakter im Vergleich zwischen den Substanzen **157a – c** und **157d** erklären.

Als nächstes kann diese Erkenntnis aus der Diskussion der Bindungslängen auf die in dieser Arbeit erfassten Bindungslängen aus Kristallstrukturdaten angewendet werden. Damit kann der Grad der Aromatizität der Verbindungen besser verstanden werden.

Die Mittelwerte der Bindungen (C4-N5, C9a-N5) des Pyrimidinringes der Substanzen aus Tabelle 39 sind um 0.03 Å länger als die entsprechenden Bindungen der Substanzen **157a – c** (s. Tabelle 37 und Tabelle 38). Sie besitzen damit einen partiell höheren Einfachbindungscharakter. Die Bindungen C3-C4 und C4-N5 der Substanz **140b** sind eindeutige Einfachbindungen (s. Tabelle 39).

Tabelle 39: Die durch Röntgenstrukturanalyse bestimmten Bindungslängen der neu synthetisierten bicyclischen Pyrimidine in Å.

	N1-C2	C2-C3	C3-C4	C4-N5	N5-C6	C6-C7	C7-C8
51	1.3239	1.4150	1.4361	1.4502	1.3699	1.3721	1.4113
57	1.3336	1.3924	1.4600	1.4433	1.3761	1.3452	1.3837
96a	1.3504	1.4226	1.4635	1.4468	1.3820	1.3580	1.4292
96c	1.3428	1.4213	1.4590	1.4433	1.3806	1.3505	1.3548
111e	1.3501	1.4249	1.4579	1.4403	1.3781	1.3484	1.3925
111f	1.3464	1.4377	1.4521	1.4420	1.3826	1.3470	1.3935
111j	1.3799	1.4184	1.4698	1.4590	1.3696	1.3610	1.4248
111l	1.3353	1.4107	1.4560	1.4503	1.3705	1.3578	1.4025
111o	1.3561	1.4174	1.4542	1.4427	1.3631	1.3656	1.4168
111s	1.3707	1.4281	1.4334	1.4259	1.3757	1.3556	1.4508
119c	1.3519	1.4448	1.4378	1.4428	1.4035	1.3356	1.4115
124a	1.3488	1.4375	1.4576	1.4426	1.3809	1.3589	1.4001
136c	1.3426	1.3947	1.4575	1.4439	1.3811	1.3587	1.4109
136i	1.3759	1.3653	1.4569	1.4468	1.3856	1.3596	1.4263
140b	1.3306	1.3961	1.5146	1.5216	1.3899	1.3470	1.4114
143d	1.3393	1.3830	1.4529	1.4422	1.3711	1.3687	1.3778
Mittel:	1.3486	1.4131	1.4574	1.4489	1.3787	1.3556	1.4061

Die Substanz ähnelt damit Verbindung **157d** (s. Schema 133). Ein Effekt des C2-Substituenten auf die Bindungslängen im Pyrimidinring lässt sich nicht nachweisen. Ein Vergleich der Bindungslängen der Pyridinringe zeigt eine hohe Übereinstimmung. Sowohl die Verbindungen der Literatur als auch die Substanzen dieser Arbeit weisen im Pyridinring einen hohen aromatischen Charakter auf (s. Tabelle 39). Im Weiteren muss ein genauer Blick auf die Länge der C3-NO₂ Bindung geworfen werden (s. Tabelle 40). In der Literatur ist die

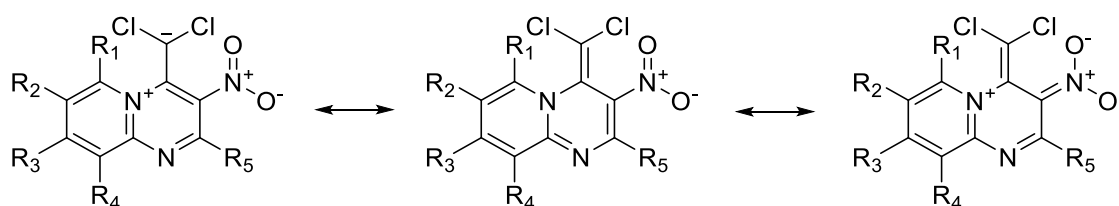
Länge einer Kohlenstoff-Stickstoff-Einfachbindung im Mittel mit 1.416 ± 0.028 Å angegeben.^[182] Die Länge der Einfachbindung einer Kohlenstoff-Nitro-Bindung beträgt $1.475 - 1.486$ Å.^[182] Werden diese Werte mit der gemittelten Bindungslänge von 1.3938 Å aus Tabelle 40 verglichen, lässt sich ein erhöhter Doppelbindungscharakter feststellen. In Tabelle 39 und Tabelle 40 wurden die Mittelwerte über alle Bindungslängen der jeweiligen Bindung aller Kristalldatensätze der Substanzen gebildet. Im Anschluss wurden in jeder Reihe die Bindungslängen mit der größten Abweichung vom Mittelwert grau hinterlegt.

Tabelle 40: Die durch Röntgenstrukturanalyse bestimmten Bindungslängen der neu synthetisierten bicyclischen Pyrimidine in Å.

	C8-C9	C9-C9a	C9a-N1	C9a-N5	C3-NO ₂	C4-CCl ₂
51	1.3618	1.4168	1.3584	1.3853	1.4164	1.3499
57	1.3707	1.4125	1.3486	1.3792	1.4169	1.3391
96a	1.3671	1.4272	1.3349	1.3778	1.3894	1.3357
96c	1.3096	1.4164	1.3313	1.3674	1.3838	1.3367
111e	1.3655	1.4125	1.3408	1.3807	1.3813	1.3349
111f	1.3569	1.4107	1.3398	1.3776	1.3696	1.3527
111j	1.3082	1.4289	1.3322	1.3707	1.3712	1.3384
111l	1.3451	1.4206	1.3212	1.3867	1.3917	1.3382
111o	1.3527	1.4219	1.3270	1.3904	1.3849	1.3364
111s	1.3349	1.4367	1.3325	1.4071	1.3990	1.3641
119c	1.3643	1.4268	1.3293	1.3812	1.3602	1.3360
124a	1.2580	1.4236	1.3356	1.3883	1.3834	1.3425
136c	1.3689	1.4027	1.3432	1.3802	1.4105	1.3448
136i	1.3553	1.4321	1.3273	1.3908	1.4206	1.3351
140b	1.3769	1.3787	1.3663	1.3829	1.4121	1.5389
143d	1.3753	1.3897	1.3586	1.3783	1.4099	1.3437
Mittel:	1.3482	1.4161	1.3391	1.3827	1.3938	1.3541

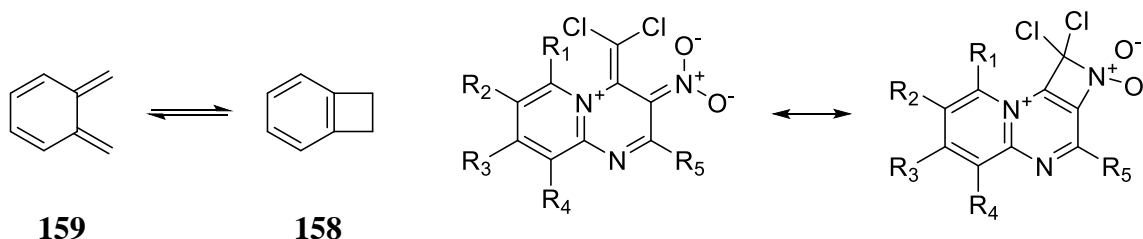
Zusammenfassend lässt sich für die in dieser Arbeit dargestellten *exo*-Methylenverbindungen feststellen, dass ähnlich den Carbonylverbindungen der Literatur, die die Möglichkeit einer vollständigen Aromatisierung des Bicyclus besitzen, indem eine zwitterionische mesomere Grenzstruktur gebildet wird, dies auch in ähnlicher Weise hier geschieht. In der Literatur gelingt die Aromatisierung über beide Ringe, wohingegen hier nur der Pyridinring aromatisiert werden kann. Dies hängt mit der fehlenden Carbonylgruppe in C4-Position zusammen. Für die Stabilität der Verbindungen ist aber die Nitrogruppe in C3-

Position wichtig. Diese ermöglicht dem System ebenfalls die Bildung einer zwitterionischen mesomeren Grenzstruktur und die damit einhergehende Bildung eines aromatischen Pyridinrings (s. Schema 136). Zwar konnte zuvor chemisch eine Ähnlichkeit zwischen der Dichlormethylengruppe und einer Carbonylgruppe festgestellt werden (s. Kapitel 3.11), indem Additionsreaktionen durchgeführt werden konnten, doch die Bindungslängen (s. Tabelle 40) zeigen weiterhin eher einen Doppelbindungscharakter. Dies reduziert die Wahrscheinlichkeit für ähnliche mesomere Strukturen (s. Schema 136), wie sie in der Literatur denkbar sind (s. Schema 135).



Schema 136: Aromatisierung der in dieser Arbeit vorgestellten Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine.

Wenn der Vergleich zulässig ist, könnte als Folge der mesomeren Grenzstruktur aus Schema 136 eine ähnliche Struktur wie bei der Gleichgewichtsreaktion des aromatischen Benzocyclobutens (**158**) und des *o*-Chinodimethans (**159**) entstehen (s. Schema 137). Es zeigt sich aber eine formale Ähnlichkeit zur mesomeren Grenzstruktur des Pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-systems und lässt Vermutungen über eine höhere Aromatizität des Pyrimidinrings zu.

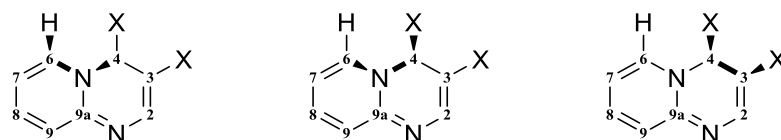


Schema 137: Aufzeigen der Möglichkeit für weitere mesomere Grenzstrukturen die eine Erweiterung des aromatischen Systems ermöglichen würden.

Die Bildung des Bicyclus verlief in Kapitel 3.3 unter vermeintlicher Aufgabe des aromatischen Rings der eingesetzten 2-Aminopyridine. Das widerspricht aber der These, dass ein System bevorzugt in einem energetisch niedrigen Zustand bestehen möchte. Die Röntgenstrukturanalyse ergibt letztlich den Beweis, dass das System weiterhin die Möglichkeit besitzt, durch mesomere Grenzstrukturen seine Aromatizität aufrechterhalten zu können. Das Reaktionsvermögen am Pyridinring in SUZUKI-MIYAUURA-Kupplungsreaktionen weist ebenfalls auf den aromatischen Charakter hin (s. Kapitel 3.10). Die Erkenntnisse aus den gemessenen ^1H , ^{15}N -HMBC-Spektren aus Kapitel 3.6 passen zu dieser

Argumentation und lieferten einen weiteren Beleg für die Ausbildung einer aromatischen mesomeren Grenzstruktur.

Ein weiterer Hinweis auf einen Unterschied im aromatischen Charakter der Ringe zwischen den hier vorgestellten Verbindungen und den Carbonylverbindungen der Literatur findet sich durch Betrachtung der Winkel des Pyrimidinrings. Die Torsionswinkel zwischen den Atomen der 3- bis 6-Position geben einen Aufschluss über die Planarität des Pyrimidinrings (s. Schema 138).



Torsionswinkel von: H6-C6-N5-C4 C6-N5-C4-X4 X4-C4-C3-X3

Schema 138: Die IUPAC-Nummerierung des Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinsystems mit hervorgehobenen Bindungen, der diskutierten Torsionswinkel.

Die Winkel der Substanzen aus der Literatur **157a – c** zeigen eine weitgehende Planarität und stimmen daher mit der zuvor getroffenen Aussage über die Aromatizität des Pyrimidinrings überein. Eine Abweichung ist, wie erwartet, bei Substanz **157d** zu sehen, da hier ohne Carbonylgruppe keine Aromatizität ausgebildet werden kann (s. Tabelle 41).

Tabelle 41: Die durch Röntgenstrukturanalyse bestimmten Torsionswinkel der Verbindungen **157a – d** in °. [178–181]

	H6-C6-N5-C4	C6-N5-C4-X4	X4-C4-C3-X3
157a	3.90	1.75	5.78
157b	3.41	-2.64	-4.89
157c	-4.55	1.36	4.18
157d	73.16	4.71	73.55

Bei den in dieser Arbeit dargestellten Verbindungen sind die Torsionswinkel deutlich größer, was zu einer geringeren Planarität im Pyrimidinring führt (s. Tabelle 42). Dies verdeutlicht zum Einen die Besonderheit dieser Verbindungen mit einer nicht vollständigen Aromatisierung im Bicyclus im Kontrast zu den bekannten Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinen, die überwiegend durch die Carbonylfunktion in 4-Position eine Aromatisierung durch zwitterionische mesomere Grenzstrukturen ausbilden können. Trotzdem sind die *exo*-Methylenverbindungen überwiegend thermisch stabil. Alle entsprechenden Aussagen treffen ebenfalls für die Pyrazino[1,2-*a*]pyrimidine zu, die durch Verbindung **96c** im Kontext der Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine bestätigt werden.

Tabelle 42: Die durch Röntgenstrukturanalyse bestimmten Torsionswinkel der neu synthetisierten bicyclischen Pyrimidine in °.

	H6-C6-N5-C4	C6-N5-C4-C1'	C1'-C4-C3-X3
51	48.77	6.04	-68.89
57	-50.09	-1.56	65.53
96a	53.12	3.71	-55.23
96c	-50.14	-2.04	53.75
111e	-50.03	-5.34	57.63
111f	-47.45	-5.12	56.81
111j	51.80	3.61	-56.52
111l	56.07	-9.85	-59.56
111o	53.76	6.89	-57.72
111s	-50.46	-2.04	55.27
119c	-45.51	-17.67	55.06
124a	-43.62	-2.01	65.09
136c	-45.21	-12.68	58.77
136i	49.86	9.79	-55.24
140b	-80.26	1.84	73.72
143d	-48.08	-9.69	56.76
Mittel:	54.95	6.66	63.44

Zusammenfassend ergeben sich einige Hinweise, die einen deutlichen aromatischen Charakter der Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine belegen. Es sind mesomere Grenzstrukturen formulierbar, die eine Ausbildung eines aromatischen Systems erlauben. Dies könnte auch die Stabilität der Verbindungen erklären. Eine endgültige Aussage kann bei der momentanen Datenlage aber noch nicht getroffen werden, weshalb weiterhin Raum für Diskussionen bleibt.

3.14 Bioaktivität

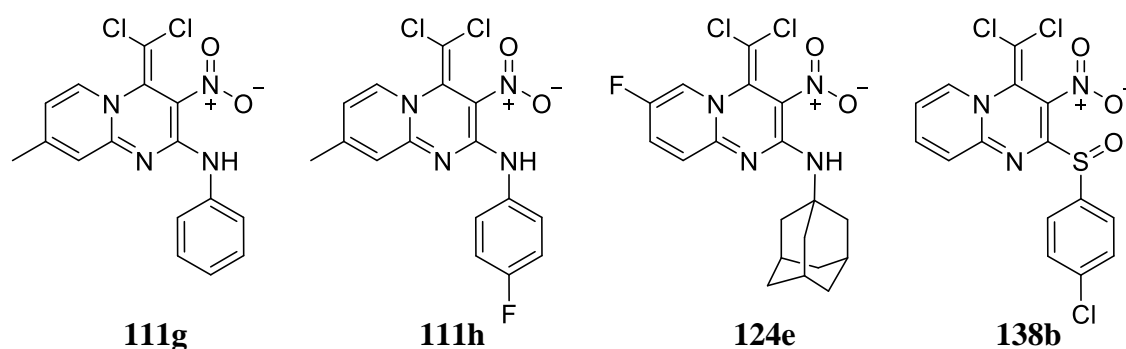
Zur Vorbeurteilung der mikrobiologischen Wirksamkeit des Strukturtyps der Pyrido[1,2-*a*]-pyrimidine wurden einige der ersten Verbindungen dieser Arbeit im Team von BRÖNSTRUP am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig untersucht. Es wurden die Bakterienstämme *Escherichia coli* (DSM 1116, ATC 9637) und *Pseudomonas aeruginosa* PA7 (DSM 24068) in einer MÜLLER-HINTON Glukoselösung kultiviert. Die Stämme *Staphylococcus aureus* MRSA (DSM 11822, ICB 25701) und *Staphylococcus aureus* MRSA (clinical isolate RKI 11-02670) wurden im Trypticase Soy Broth (TSY) Medium kultiviert. Die Kultivierung fand für 24 h bei 37 °C statt. Anschließend wurden jeweils 45 µL der jeweiligen Lösung des Bakterienstamms in Testvolumina einer 385 Well-Plate mit dem epMotion 5070 von Eppendorf überführt. Danach wurden 5µL einer DMSO Lösung der jeweils zu testenden Substanz dazu gegeben. Eine Testreihe verbleibt ohne Substanz und dient als 100% Bakterienwachstums-Referenzwert. Die 385 Well-Plate wurde anschließend für 24 h bei 37 °C in einer Feuchtekammer gelagert. Das Wachstum wurde durch Bestimmung der optischen Dichte (OD) bei 600 nm ermittelt.

Es ergaben sich für die gramnegativen Keime *Pseudomonas aeruginosa* PA7 (DSM 24068) und *Escherichia coli* (DSM 1116, ATC 9637) keine nennenswerten Ergebnisse. Die grampositiven Keime *Staphylococcus aureus* MRSA (DSM 11822, ICB 25701) und *Staphylococcus aureus* MRSA (clinical isolate RKI 11-02670) ergaben hingegen positive Resultate (s. Tabelle 43).

Tabelle 43: Wachstum der Bakterien in % in Gegenwart der entsprechenden Substanz in einer Konzentration von 100 µM. (Je niedriger die Zahl desto besser die antibakterielle Wirkung)

Nr.	MRSA RKI	MRSA DSM	Nr.	MRSA RKI	MRSA DSM
50	102	87	111h	39	48
52	88	68	124a	92	79
53	95	88	124d	89	77
57	95	88	124e	73	46
96a	50	89	131a	92	79
96b	75	61	131b	107	71
111b	99	84	136a	95	74
111c	104	91	136b	88	72
111d	95	83	138a	93	87
111e	94	75	138b	-3	-6
111g	50	73			

In einem Nachtest der vielversprechendsten Substanzen zur Bestimmung der mittleren inhibitorischen Konzentration (IC_{50}) konnte keine Verbindung eine Aktivität belegen. Dies kann unter Umständen mit Stabilitätsproblemen zusammenhängen, da die Substanzen gelöst in DMSO gelagert wurden und zwischen den Untersuchungen eine Zeitdifferenz von mehreren Monaten lagen. Die Stabilität aller Verbindungen konnte in DMSO nicht garantiert werden. Eine Aktivität gegenüber Bakterienstämmen zeigten vor allem die Substanzen aus Schema 139. Aus diesem Grund wurde im weiteren Verlauf der Arbeit besonders auf die Darstellung von Sulfoxiden als auch von unterschiedlichen Aminoderivaten mit Methyl- und Fluorsubstituenten Wert gelegt.



Schema 139: Aktive Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine gegenüber MRSA Bakterienstämmen.

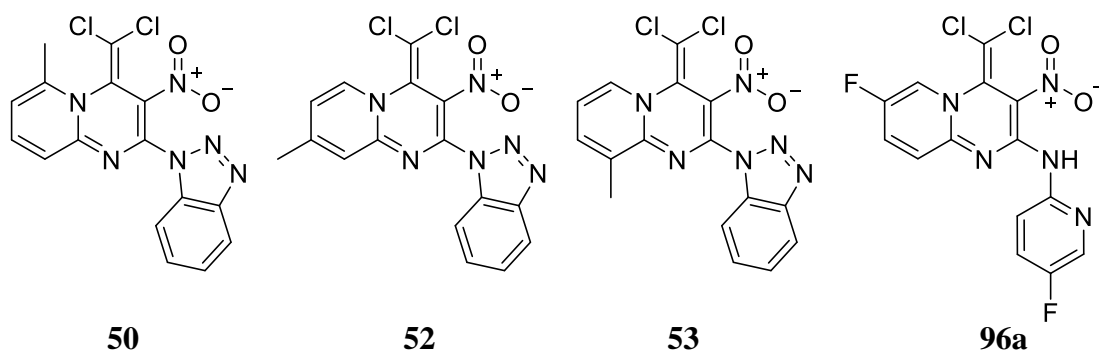
Tabelle 44: Ergebnisse der Zytotoxizitätstests verschiedener Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine gegen unterschiedliche Zellen unter Angabe des IC_{50} – Wertes in μM .

Nr.	L929	KB-3-1	MCF-7	FS4-LTM
50	1.16	26.36	5.64	>100
52	6.32	10.93	>100	>100
53	12.5	63.75	13.95	>100
96a	20	9.27	>100	>100
96b	17.17	85	>100	>100
111g	>100	75	>100	75
111h	>100	26.63	>100	>100
124d	>100	>100	>100	>100
124e	50	50	>100	50.18
131b	50	49.58	>100	100
138b	36.89	46.18	75	75

Einige der Verbindungen wurden ebenfalls für Untersuchungen mit antiproliferativen Assays (Zytotoxizitätstests) verwendet. Es wurde die Auswirkung einer fünftägigen

Exposition mit Mausfibroblasten L929, Zervixkarzinomzellen KB-3-1, Mammakarzinomzellen MCF-7 und menschlichen Fibroblasten FS4-LTM untersucht (s. Tabelle 44).

Interessant ist die unterschiedliche Toxizität gegenüber den Mausfibroblasten L929 und den menschlichen Fibroblasten FS4-LTM zu Gunsten der menschlichen Zellen. Die tierischen Zellen dienen als guter Indikator für eine Zytotoxizität gegenüber kanzerogenen Zellen bei gleichzeitiger geringerer Zytotoxizität gegenüber menschlichen gesunden Zellen. Alle Substanzen außer **124d** zeigen eine Wirkung gegenüber der Zervixkarzinomzelllinie KB-3-1 auf. Die Substanzen **52** und **96a** überzeugen mit den niedrigsten IC_{50} -Werten. Gegenüber der Mammakarzinomzelllinie MCF-7 zeigen hauptsächlich die Substanzen **50** und **53** eine gute Wirkung (s. Schema 140).



Schema 140: Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine mit einem niedrigen IC_{50} – Wert gegenüber Krebszelllinien.

Die Aufsicht der nächsten Untersuchungen der Bioaktivität der in dieser Arbeit dargestellten Substanzen führte das Team BILITEWSKI. Diesmal diente der Test mit den Mausfibroblasten L929 als Indikator für eine Zytoxität und half, potenzielle Substanzen für weitere Untersuchungen zu identifizieren. Hier wurde nur mit einer Konzentration von 10 μ M gearbeitet. Die Tests mit den Bakterienstämmen von *Staphylococcus aureus* MRSA (DSM 11822, ICB 25701), *Escherichia coli* (K12, ATCC 47076) und *Escherichia coli* (Δ TolC) fanden wieder mit einer Substanzkonzentration von 100 μ M statt. In Tabelle 45 ist eine Übersicht über die Versuche zu finden. Hier zeigt sich erstmals auch eine Aktivität verschiedener Substanzen gegenüber den gramnegativen Bakterienstamm *Escherichia coli* (Δ TolC). Insgesamt zeigten ganz unterschiedliche Strukturen eine deutliche Aktivität gegenüber verschiedenen Lebensformen. Die aussichtsreichsten Substanzen wurden erneut untersucht und der IC_{50} -Wert ermittelt. Insgesamt zeigte sich aber eine hohe Zytotoxizität der Substanzen. Dies macht das System der Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine und der Pyrazino[1,2-*a*]pyrimidine interessant für weitere Untersuchungen gegenüber Krebszelllinien. Der IC_{50} -Wert gegenüber *Staphylococcus aureus* MRSA (DSM 11822, ICB 25701) konnte bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht bestimmt werden.

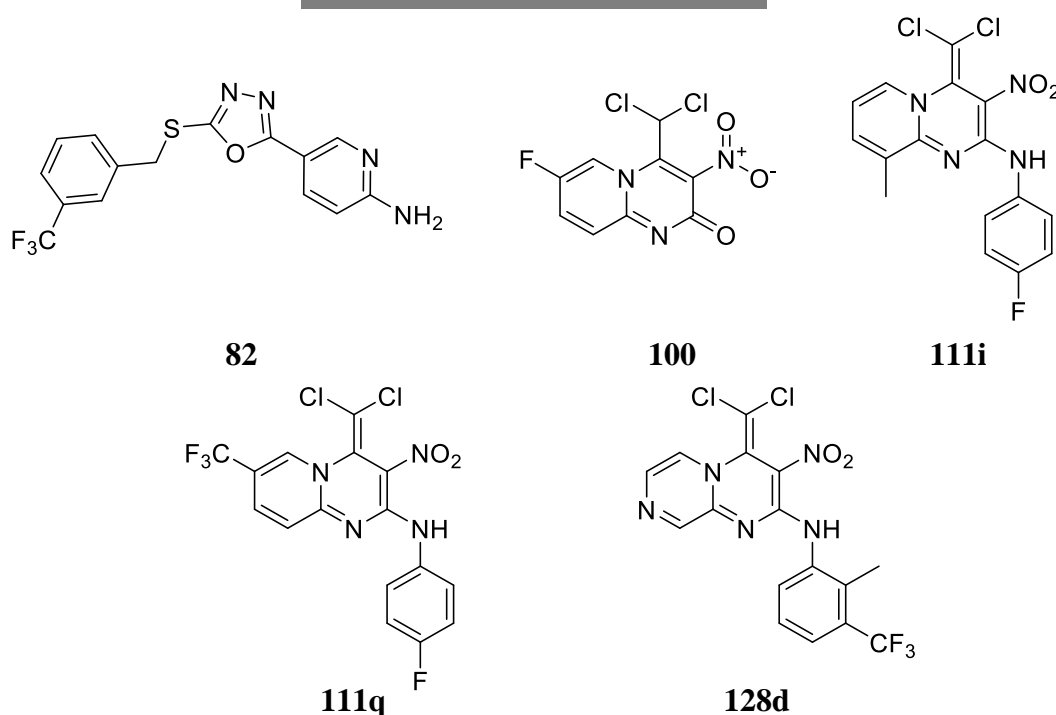
Tabelle 45: Ergebnisse der Untersuchungen zur Bioaktivität unterschiedlicher Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine und Pyrazino[1,2-*a*]pyrimidine dieser Arbeit gegenüber Mausfibroblasten L929 (**L929**) mit 10 μ M, *Escherichia coli* (K12, ATCC 47076) (**K12**), *Staphylococcus aureus* (DSM 11822, ICB 25701) (**MRSA**), *Escherichia coli* (Δ TolC) (**Δ TolC**) mit je 100 μ M Substanz.

Nr.	L929	K12	MRSA	Δ TolC	Nr.	L929	K12	MRSA	Δ TolC
61	90.35	>100	54.72	>100	128c	96.46	-	>100	71.80
60	86.14	>100	74.31	>100	128d	2.95	-	71.89	-5.73
66	11.27	>100	29.68	>100	128e	2.59	-	78.56	25.19
68	97.66	>100	27.37	93.25	128f	>100	-	58.46	>100
71	91.50	96.31	73.83	>100	128g	75.82	-	>100	>100
75	96.63	98.51	81.72	94.16	128h	74.58	-	>100	>100
82	59.57	>100	93.52	0.66	128j	97.06	-	74.59	>100
90	46.05	-	66.73	71.53	129a	90.39	>100	71.32	17.84
96c	32.64	-	96.83	>100	129b	87.23	>100	28.22	21.64
99a	83.33	>100	70.88	>100	131d	94.37	>100	73.35	89.07
99b	91.10	>100	73.52	>100	135d	93.68	>100	86.32	>100
99c	88.44	>100	79.39	>100	135a	95.56	>100	87.43	>100
99d	94.05	-	>100	>100	135b	96.09	>100	77.03	>100
100	0.06	66.33	18.74	2.44	136c	>100	>100	37.06	>100
103a	9.60	94.13	>100	>100	136d	0.19	86.42	33.43	69.59
103b	85.19	87.54	>100	>100	136e	9.50	97.12	71.88	53.55
105	94.12	116.14	67.02	82.28	136f	>100	>100	89.18	>100
111i	84.60	>100	75.41	6.62	136g	93.53	>100	82.33	88.46
111j	97.51	>100	>100	>100	136h	90.93	>100	81.65	91.50
111k	94.60	125.76	112.57	>100	136j	0.38	-	1.11	16.65
111n	89.33	98.30	88.06	54.80	138c	49.38	-	>100	>100
111q	83.12	-	74.75	44.30	138d	56.80	-	32.89	69.35
111r	97.22	-	96.59	71.73	138e	14.48	-	78.42	>100
116b	91.37	>100	44.39	>100	138f	>100	-	>100	>100
119a	89.40	>100	81.59	7.58	138g	79.29	-	>100	81.02
119c	95.20	>100	83.02	97.33	138h	43.37	-	>100	41.29
124b	96.63	>100	78.83	>100	138i	>100	-	>100	>100
124c	99.93	-	>100	97.67	140a	96.01	>100	93.23	>100
124g	99.70	>100	97.18	45.14	140b	96.97	>100	81.22	>100
126a	98.70	>100	80.98	>100	143a	96.11	98.32	18.71	>100
126b	>100	>100	>100	98.05	153a	97.91	>100	83.77	>100
126c	85.35	-	21.69	95.76	154a	93.55	>100	66.66	>100
128a	>100	-	96.83	>100	156a	73.21	-	>100	>100

Die benötigte Konzentration der Substanzen gegenüber *Escherichia coli* (Δ TolC) zeigt sich in Tabelle 46 als zu hoch für einen weiteren Einsatz. Trotzdem zeigen die Verbindungen eine entsprechendes Wirkpotential und könnten aussichtsreich für weitere modifizierende Synthesearbeiten sein (s. Tabelle 46 und Schema 141).

Tabelle 46: Ergebnisse der IC₅₀-Bestimmung unterschiedlicher Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine und Pyrazino[1,2-*a*]pyrimidine gegenüber *Escherichia coli* (Δ TolC) in μ M.

Nr.	Δ TolC	Nr.	Δ TolC
82	52	111q	59.8
100	58	128d	47.5
111i	75		



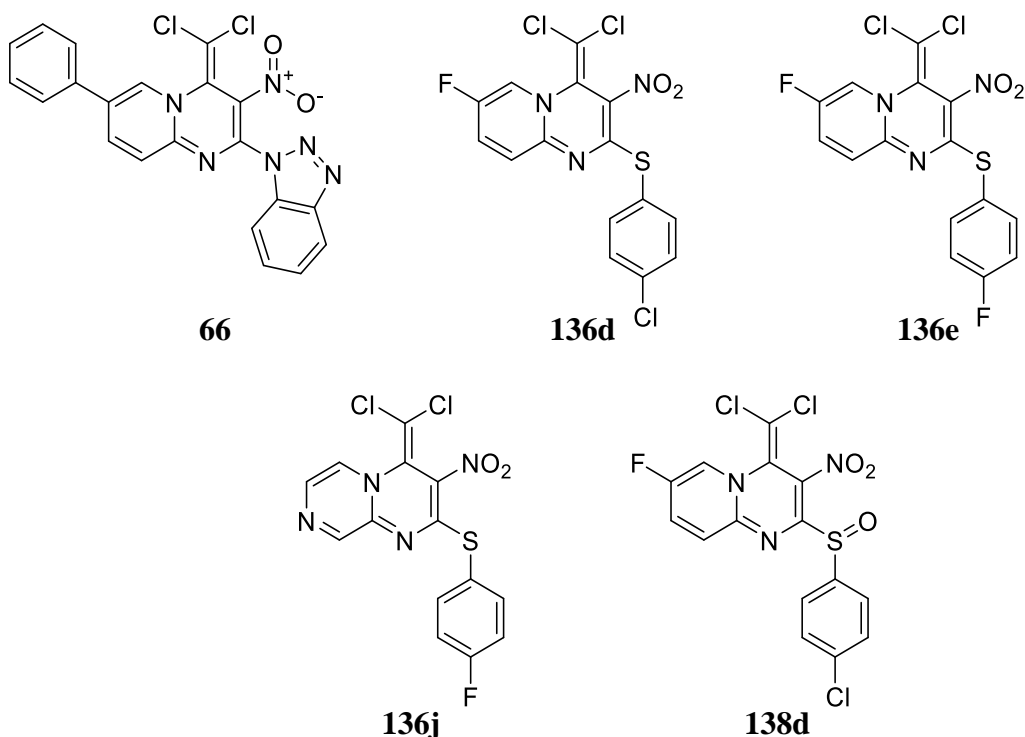
Schema 141: Aktive Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine und Pyrazino[1,2-*a*]pyrimidine gegen den gramnegativen Bakterienstamm *Escherichia coli* (Δ TolC).

Die getesteten Substanzen aus Tabelle 45 zeigen im Bezug auf ihre Zytotoxizität ein vielversprechendes Wirkpotential. Die Bestimmung der IC₅₀-Werte für die Zytotoxizität erfolgte durch dreitägige Exposition bei 37 °C. Die fünf Substanzen, die bei der geringsten Konzentration bereits eine Aktivität zeigten, sind die Substanzen **66**, **136d**, **136e**, **136j** und **138d** (s. Schema 142). Aber auch andere Verbindungen zeigen gute Aktivitäten, was eine weitere Untersuchung mit anderen Zelltypen rechtfertigt. Erkennbar ist ein Zusammenhang zwischen der Zytotoxizität und den Schwefelsubstituenten. Vor allem der 4-Fluorthiophenylsubstituent trägt offenbar viel zur Aktivität bei. Im Fall der Sulfoxidderivate zeigten sich deutliche Zersetzungen, was zu widersprüchlichen Ergebnissen zwischen initialen Tests und späteren Analysen führte. Dies hängt erneut mit der Lösung der Proben in DMSO und

einer darauffolgenden Lagerung zusammen. Somit zeigen jene Verbindungen, von denen ein IC₅₀-Wert ermittelt werden konnte, ebenfalls eine genügende dauerhafte Stabilität in Lösung (s. Tabelle 47).

Tabelle 47: Ergebnisse der IC₅₀-Bestimmung unterschiedlicher Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine und Pyrazino[1,2-*a*]pyrimidine gegenüber den Fibroblasten L929 (**L929**) in μM .

Nr.	L929	Nr.	L929	Nr.	L929	Nr.	L929
66	0.51	111i	72	128e	6.9	136j	0.5
68	37.8	111q	10.7	129a	57.0	138c	10.45
82	70	119a	45.4	129b	45.3	138d	0.7
96c	4.2	124g	22.5	136c	12.2	138e	7.9
100	1.52	126c	15.8	136d	0.91	138h	9.0
103a	5.8	128d	5.7	136e	1.3	143a	53.2



Schema 142: Die zytotoxischsten Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine und Pyrazino[1,2-*a*]pyrimidine gegenüber L929 Fibroblasten.

In einer weiteren Untersuchung wurden ausgewählte Verbindungen auf eine Wirksamkeit gegenüber des Virus SARS-CoV-2 getestet. Dabei wurden unterschiedliche Konzentrationen verwendet und gleichzeitig auch gegen zwei Bakterienstämme und gegen gesunde Zellen getestet. Es zeigte keine Verbindung eine Aktivität gegen das Virus (s. Tabelle 48).

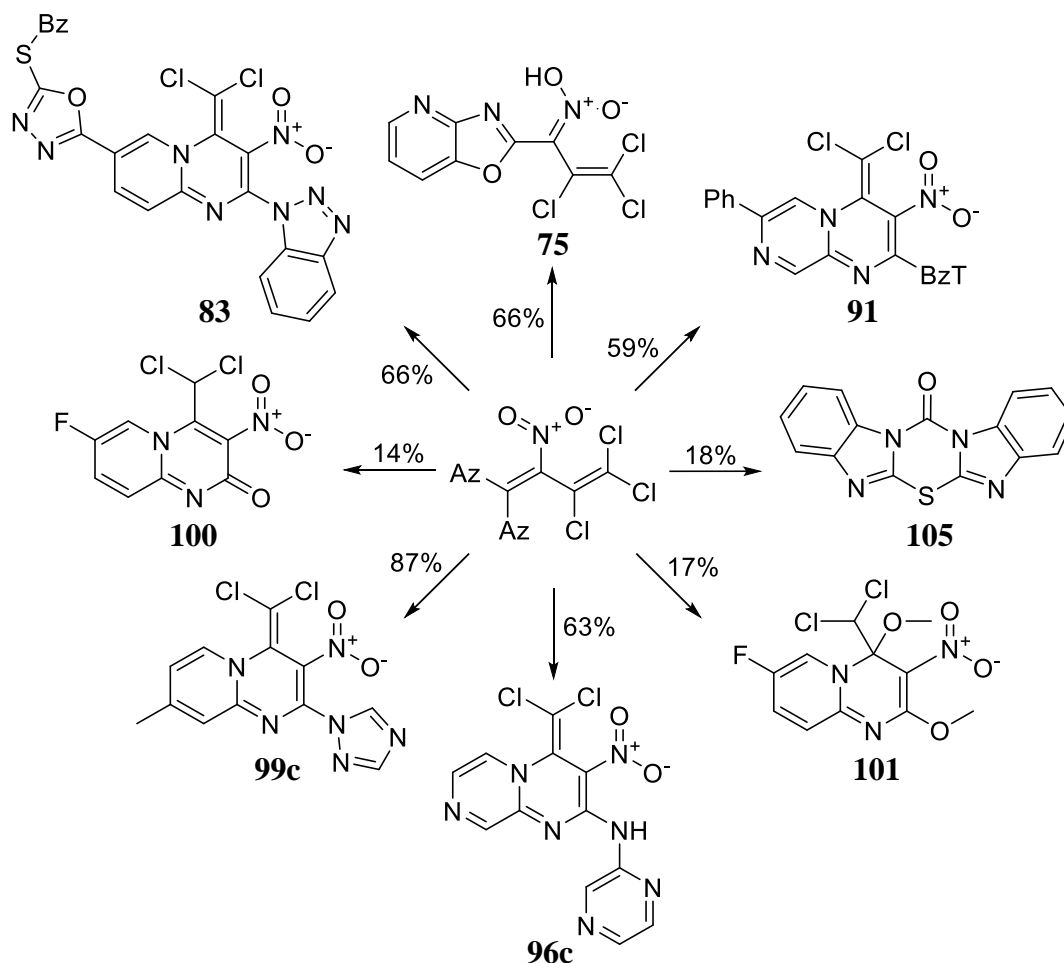
Tabelle 48: Ergebnisse der Untersuchungen zur Bioaktivität unterschiedlicher Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine und Pyrazino[1,2-*a*]pyrimidine dieser Arbeit gegenüber Mausfibroblasten L929 (**L929**) mit 10 μ M, *Escherichia coli* (K12, ATCC 47076) (**K12**), *Escherichia coli* (Δ TolC) (**Δ TolC**) mit je 100 μ M Substanz und Durchschnittsinfektiösität von SARS-CoV-2.

Nr.	Wachstum [%]			Durchschnittsinfektiösität SARS-CoV-2 [%]		
	L929	K12	Δ TolC	25 μ M	18 μ M	8 μ M
82	27.73	83.93	-2.02	>100	>100	>100
91	67.79	71.44	>100	>100	>100	>100
100	5.02	43.84	-0.98	>100	>100	90.51
111v	72.04	96.71	34.83	79.41	93.73	96.26
116b	80.28	94.77	105.40	99.69	>100	>100
119d	5.10	>100	15.53	>100	>100	91.87
136e	3.10	68.94	45.14	88.04	>100	>100
143d	0.72	83.55	78.86	>100	>100	91.85
145c	79.28	94.28	>100	94.65	97.24	>100
147	5.37	96.70	7.45	83.01	94.21	>100

Die ersten Untersuchungen zeigen eine mikrobiologische Aktivität vieler dargestellter Verbindungen auf. Die Weiterentwicklung der Verbindungen sollte sich daher als Ziel setzen, die Aktivität und Stabilität zu erhöhen bei gleichzeitiger Reduktion der Toxizität gegenüber menschlichen Zellen. Abschließend kann sowohl das Pyrido[1,2-*a*]pyrimidin- als auch das Pyrazino[1,2-*a*]pyrimidinsystem als wertvoller Ausgangspunkt für die potentielle Entwicklung neuer Pharmazeutika identifiziert werden.

3.15 Zusammenfassung

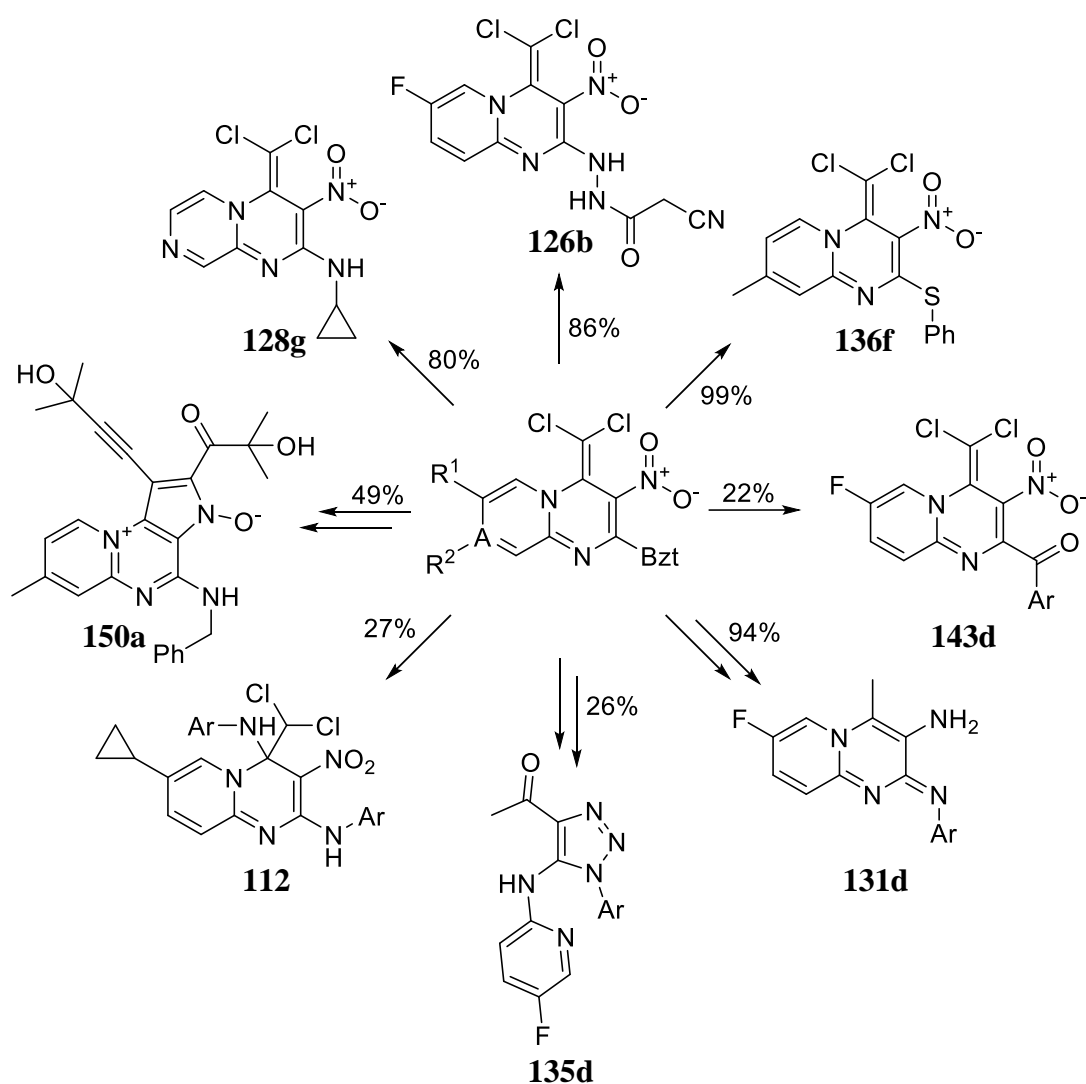
Ziel der Arbeit war die Untersuchung des Potentials der Synthese von Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinen zur Darstellung biologisch aktiver Substanzen. Aus dem Lösungsmittel Trichlorethylen (**39**) konnte in drei Stufen der Synthesebausteins PCNiB (**32**) im Multigrammmaßstab dargestellt werden. **32** wurde durch Azolierung modifiziert, um für die Synthese von Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinen eingesetzt werden zu können.



Schema 143: Mögliche Reaktionen ausgehend von den Bisazolen des PCNiBs (**32**) zur Darstellung verschiedener Heterocyclen.

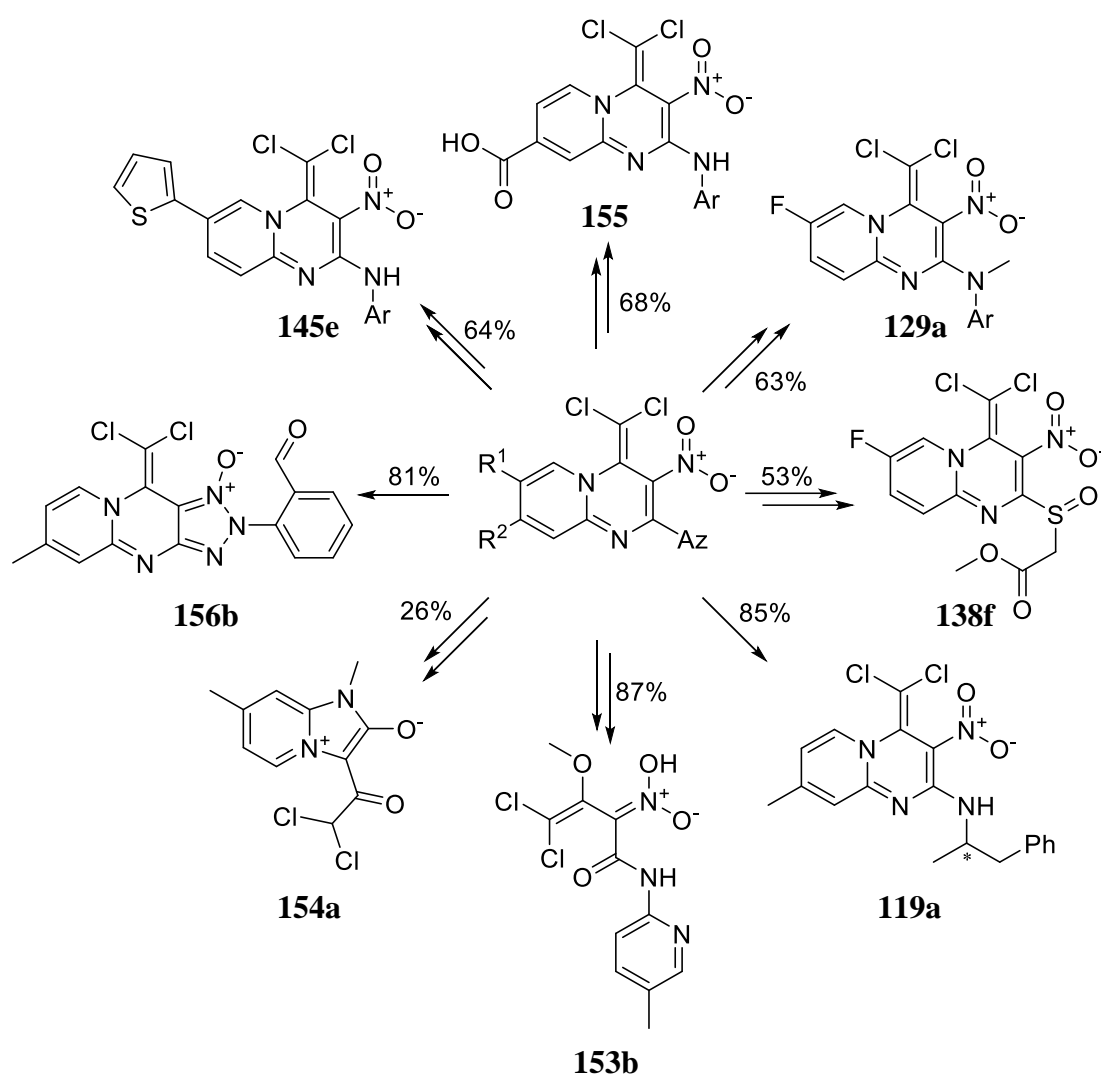
Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen konnten unterschiedlich substituierte Pyrido[1,2-*a*]pyrimidine im Multigrammmaßstab, im Weiteren durch Veränderung der Reaktion und durch den Einsatz von Natriumhydrid auch sterisch anspruchsvolle und elektronenarme 2-Aminopyridine für die Synthese des Heterocyclen zugänglich gemacht werden (s. **83**). Diese Bedingungen konnten ebenfalls für Pyrazino[1,2-*a*]pyrimidine (s. **91**) angewendet werden. Anfängliche Probleme bei der Darstellung der Pyrazolyl- und Tetrazolyl-derivate (s. **99c**) konnten durch Wahl der Polarität des Lösungsmittels gelöst und damit das Erzeugen von Aminen wie **96c** oder der Sauerstoffderivate **100** und **101** vermieden

werden. Oligonukleophile Aminopyridine führten zur Darstellung ungewöhnlicher Heterocyclen wie dem Oxazol **75** oder dem als einkristalline Fasern ausfallenden Thiadiazinon **105**. Ausgehend von den Benzotriazolylderivaten wurde die Möglichkeit einer Substitution in 2-Position mit unterschiedlichen Nukleophilen untersucht. Es gelang die Substitution mit *N*-Nukleophilen wie primären und sekundären Aminen sowie Hydraziden (s. **128g** und **126b**), *S*-Nukleophilen wie Thiolen (s. **136f**), dem *O*-Nukleophil Methanol (s. **101**) und *C*-Nukleophilen durch Umpolung von Aroylen durch ein Carben als Katalysator (s. **143d**). An der 3-Position gelang die Reduktion der Nitrogruppe zum primären Amin (s. **131d**). Die durch Reduktion dargestellten 2-Imino-amine dienten durch Diazotierung zum Aufbau verschiedener Triazole (s. **135d**). Die erhöhte Löslichkeit der primären Amine und Triazole wurde zur NMR-spektroskopischen Untersuchung der Stickstoffatome und einer Diskussion der Aromatizität des Systems genutzt. Die Aromatizität des Systems konnte dank der Vielzahl an vermessenen Röntgenstrukturen weiter untersucht und diskutiert werden.



Schema 144: Mögliche Reaktionen ausgehend von den benzotriazolylierten bicyclischen Pyrimidinen zur Darstellung verschiedener Heterocyclen.

Die Dichlormethylengruppe in 4-Position konnte zur Methylgruppe reduziert (s. **131d**) oder durch Addition mit Aminen (s. **112**) und Alkoholen (s. **101**) zur Bildung eines chiralen Zentrums umgesetzt werden. Weiterhin gelang die erste SONOGASHIRA Reaktion mit einer Dichlormethylengruppe, wobei eine Folgereaktion mit der Nitrogruppe zur Bildung des betainischen *N*-Pyrroloxids **150a** führte. Die Positionen 6 – 9 konnten durch Wahl des 2-Aminopyridins als auch durch C-C-Kupplungsreaktionen mit Hilfe der SUZUKI-MIYAUURA (s. **145e**) und der SONOGASHIRA Reaktionen zugänglich gemacht werden. Außerdem gelang die Verseifung des Esters **111p** zur Carbonsäure **155**. Die Bioaktivität der dargestellten sekundären Amine konnte durch Alkylierung (s. **129a**) und die der Thioether durch Oxidation zum Sulfoxid (s. **138f**) erhöht werden.



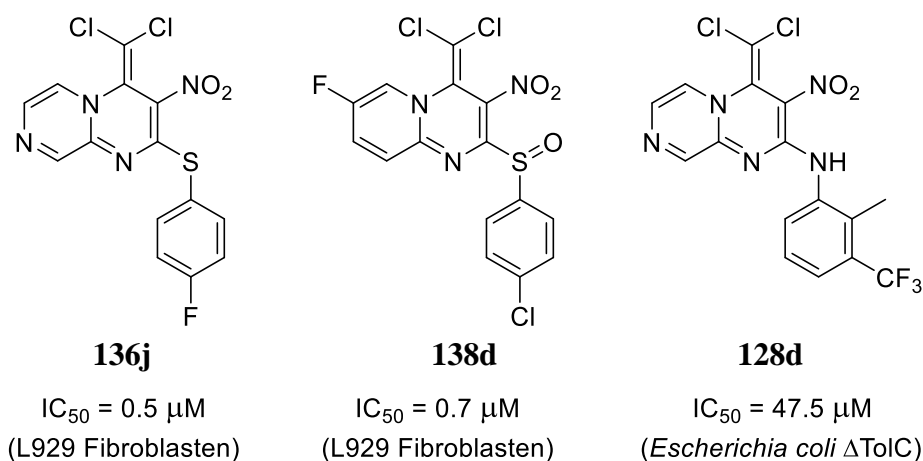
Schema 145: Mögliche Reaktionen ausgehend von den azolylierten Pyrido[1,2-*a*]pyrimidinen zur Darstellung verschiedener Heterocyclen.

Mit chiralen Aminen konnte die Atropisomerie, die durch die Dichlormethylengruppe und die Nitrogruppe induziert wird, nachgewiesen und untersucht werden (s. **119a**). Ausgehend von den Diethern erfolgte mit Hilfe von Natriumazid der Aufbruch des Systems, was zur Darstellung von Azinsäuren (s. **153b**) führte. Diese konnten zur Darstellung der Betaine

154a – c verwendet werden. Die photokatalytische Reaktion der Indazolylderivate **103a / b** führte zur Bildung der *N*-Oxide **156a / b**.

Es konnten für jede Position des bicyclischen Systems Strategien und Synthesen entwickelt werden, die eine zielgerichtete Modifikation erlauben. Außerdem wurden weitere heterocyclische Systeme aufbauend auf den Pyrimidinen entdeckt und beschrieben. Insgesamt konnten in dieser Arbeit 147 neue Verbindungen dargestellt und charakterisiert werden.

Der Großteil der dargestellten Verbindungen konnte am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig auf ihre biologische Aktivität hin untersucht werden. Das Pyrido[1,2-*a*]pyrimidin- wie auch das Pyrazino[1,2-*a*]pyrimidinsystem zeigten dabei sowohl gegenüber Bakterien als auch Zellen eine vielfältige Aktivität. Es konnten Erkenntnisse gewonnen werden wie die Möglichkeit, die Bioaktivität von sekundären Aminen durch Alkylierung wie auch durch Oxidation des Schwefels von Thioethern zum Sulfoxid zu erhöhen. Die dargestellten Thioether zeigten durchweg eine erhöhte Zytotoxizität und die dargestellten Aminderivate eine erhöhte Aktivität gegen verschiedene Bakterienstämme. Die Strukturen **136j**, **138d** und **128d**, die die höchsten Wirkungen zeigten, sind in Schema 146 hervorgehoben. Ausgehend von diesen Leitstrukturen kann die Entwicklung neuer Wirkstoffe gegen Tumore oder gegen resistente Bakterienstämme fortgeführt werden.



Schema 146: Die in dieser Arbeit dargestellten Verbindungen mit der höchsten Bioaktivität.

Es konnte somit eine Vielzahl vielversprechender, biologisch aktiver Verbindungen der Klasse bicyclischer Pyrimidine identifiziert und beschrieben werden. Durch weitere Optimierung ihres chemischen Aufbaus sollten zukünftig Heterocyclen mit einem noch besseren Wirkspektrum zugänglich gemacht werden können.

4 Experimenteller Teil

4.1 Allgemeines

Die **Chemikalien**, die für die Synthese und für die Aufarbeitung der Produkte verwendet wurden und deren Darstellung nicht näher beschrieben ist, wurden von den Firmen FLUORO-CHEM LTD, ACROS ORGANICS, ALFA AESAR GmbH & Co. KG, FLUKA AG, MERCK KGaA und SIGMA-ALDRICH GmbH bezogen. Die wasserfreien Lösungsmittel wurden mit dem PureSolv-MD5-Purification-System der Firma INNOVATIVE TECHNOLOGY über spezielle Aluminiumoxidsäulen und unter Stickstoffatmosphäre hergestellt. Der Restfeuchtegehalt lag nach KARL-FISCHER-Titration für alle Lösungsmittel stets unter 40 ppm. Tritethylamin und 1,4-Dioxan wurden zunächst über Kaliumhydroxid und dann über Natrium getrocknet und destilliert. Das tr. Triethylamin und das tr. 1,4-Dioxan wurden schließlich unter Stickstoffatmosphäre gelagert. Die Lösungsmittel zum Waschen von Feststoffen wurden, wenn nicht anders angegeben, auf -20 °C gekühlt. Die verwendete verdünnte Salzsäure hatte eine Konzentration von 5%. Die eingesetzten wässrigen Salzlösungen waren gesättigt.

Die Aufnahmen der **NMR-Spektren** erfolgten mit den Digital FT-NMR-Geräten AVANCE (400 MHz) und AVANCE III (600 MHz) der Firma BRUKER mit einer Magnetfeldstärke von 9.4 bzw. 14.1 Tesla. Die chemische Verschiebung δ wird in ppm angegeben. Als Lösungsmittel für die gemessenen Proben wurden in der Regel deuteriertes Chloroform (CDCl_3) ($^1\text{H-NMR}$: $\delta = 7.26$ ppm, $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 77.0$ ppm) mit Tetramethylsilan als internem Standard ($\delta = 0.00$ ppm), deuteriertes DMSO- d_6 ($^1\text{H-NMR}$: $\delta = 2.50$ ppm, $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 39.52$ ppm) oder DMF- d_7 ($^1\text{H-NMR}$: $\delta = 8.03$ ppm, $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 163.2$ ppm) verwendet.

Die Auswertung der **$^1\text{H-NMR}$ -Spektren** geschah unter Annahme einer Kopplungsaufspaltung 1. Ordnung. Die Kopplungskonstanten J werden in Hertz (Hz) angegeben. Für die Bestimmung der Multiplizitäten gelten folgende Abkürzungen: s = Singulett, d = Dublett, dd = Dublett eines Dubletts, ddd = doppeltes Dublett eines Dubletts, m = Multiplett.

Die Messung der **$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren** erfolgte mit den gleichen Geräten, jedoch ^1H -breitbandentkoppelt. Die Senderfrequenzleistung betrug dabei jeweils ein Viertel (100 MHz bzw. 150 MHz) der Gesamtleistung der Geräte. Um die gemessenen Signale zuzuordnen, wurde die DEPT-135-Methode angewendet. Primäre und tertiäre

Kohlenstoffatome wurden mit einem „+“, sekundäre mit einem „-“ und quartäre mit einem „o“ gekennzeichnet. Zur detaillierten Strukturaufklärung wurden außerdem folgende invers detektierte, gradientenselektierte zweidimensionale NMR-Spektren aufgenommen: gs-H,H-COSY, gs- ^1H , ^{13}C -HSQC ($^1J_{\text{C,H}}$ -Kopplungen), gs- ^1H , ^{13}C -HMBC ($^{2,3,4}J_{\text{C,H}}$ -Kopplungen) und gs- ^1H , ^{15}N -HMBC ($J_{\text{N,H}}$ -Kopplungen).

Die Messung der **^{15}N -NMR-Spektren** erfolgten mit dem Gerät „AVANCE III“ (600 MHz Protonenfrequenz) bei einer Senderfrequenzleistung von 61 MHz. Als interner oder externer Standard wurde Nitromethan ($\delta = 0.0$ ppm) verwendet.

Die Messung der **^{19}F -NMR-Spektren** erfolgten mit dem Gerät „AVANCE“ (400 MHz Protonenfrequenz) bei einer Senderfrequenzleistung von 376 MHz. Als externer Standard wurde Trichlorfluormethan ($\delta = 0.0$ ppm) verwendet.

Die aufgenommenen **IR-Spektren** wurden mit dem FT-IR-Spektrometer Alpha-T der Firma BRUKER mit Platinum ATR-Einheit mit Diamantkristall gemessen. Die Aufnahmen waren Transmissionsmessungen. Für jedes Spektrum wurden 16 Interferogramme aufsummiert. Die Auswertung der Spektren erfolgte unter Verwendung der Software OPUS 7.0. Die Lage der Schwingungsbanden $\bar{\nu}$ wird in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben.

Die **ESI-Massenspektren** wurden mit dem Hewlett-Packard-Agilent Serie 1100 mit Direkteinlass bei 300 °C Trockengasfluss (N_2) bei 4000 V Kapillarspannung und 0.6 mL Solventfluss gemessen. Das Lösungsmittel war, wenn nicht anders angegeben, Methanol und die Fragmentorspannung 0 V.

Die **Massenspektren** wurden mit dem GC-MS-Quadrupolgerät VARIAN 320 MS TQ mittels Direkteinlass (DEP) gemessen. Die Ionisierung der gemessenen Substanzen erfolgte durch Elektronenstoßionisation (EI, 70 eV). Die gemessenen Werte sind als relative Massen (m/z) angegeben. Die Werte in Klammern geben jeweils die auf den Basispeak bezogene Peak Intensität in Prozent (%) an.

Die **HR-ESI-MS-Messungen** wurden an einer AQUITY-UPLC (WATERS), gekoppelt mit einem Q-TOF Premier (WATERS), mit der Standard-Elektrospray-Quelle im Lockspray-Modus durchgeführt. Die Messungen erfolgten am Institut für Organische Chemie der Leibniz-Universität Hannover. Außerdem wurden Proben mit dem LC-System „1260 Infinity II“ von AGILENT TECHNOLOGIES, gekoppelt mit einem „Impact II“ der Firma BRUKER im ESI-Modus gemessen.

Die **Schmelzpunkte** wurden mittels Differenzkalorimetrie (Differential Scanning Calorimetry) gemessen. Die Messungen erfolgten auf dem Gerät „DSC6“ der Firma PERKIN ELMER. Die Auswertung erfolgte mit der Software „Pyris“ in der Version 2.04. Als Ergebnis wird jeweils die Onset-Temperatur angegeben. Alternativ wurden die Schmelzpunkte mit der Schmelzpunktapparatur „SMP3“ der Firma STUART gemessen. Die gemessenen Schmelzpunkte wurden nicht korrigiert und sind in °C angegeben.

Dünnschichtchromatogramme wurden auf DC-Aluminiumfolien mit Kieselgel 60 F₂₅₄ der Firma MERCK angefertigt. Als Laufmittel dienten Gemische aus Petrolether und Ethylacetat. Die Detektion erfolgte mittels UV-Licht (366 und 254 nm).

Die **Säulenchromatographie** wurde mit Kieselgel 60 M (230-400 mesh) des Herstellers MACHEREY durchgeführt. Als Laufmittel dienten Gemische aus Petrolether und Ethylacetat. Es wurde eine Glassäule mit einem inneren Durchmesser von 2.5 cm und einer Länge von 40 cm mit einer Glasfritte verwendet.

Als **Schutzgas** für Reaktionen diene hochreiner Stickstoff der Firma LINDE. Zu dem Zwecke der Reaktionsführung unter inerten Bedingungen wurden die Reaktionsgefäße grundsätzlich drei Mal evakuiert und anschließend mit Stickstoff gespült.

Die **Röntgenstrukturanalysen** wurden an einem STOE Röntgendiffraktometer „IPDS II“ mit MoK α -Strahlung ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) und einem Graphit-Monochromator am Institut für Anorganische und Analytische Chemie der TU-Clausthal vorgenommen. Für die Lösung und Verfeinerung der erhaltenen Kristallstrukturen wurde die Software Diamond 3 verwendet.

Die **DFT-Berechnungen** wurden mit dem Programmpaket Jaguar 8.3.012 (SCHRÖDINGER INC.) unter Linux 2.6.18-238.e15 SMP (x86_64) auf fünf Rechnern mit je einem AMD Phenom II X6 1090T Prozessor (Beowulf-Cluster), parallelisiert mit OpenMPI 1.6.5, durchgeführt.^[183] Molekülmechanische (MM2-Kraftfeld) voroptimierte Strukturen wurden als Eingabegeometrie verwendet. Vollständige Geometrieoptimierungen wurden mit dem im Programm enthaltenen Basissatz LACVP**+ (Hay-Wadt effective core potential (ECP) Basissatz für schwere Atome, N31G6**+ für leichte Atome) und dem PBE0 Dichtefunktional durchgeführt. Sämtliche Strukturen wurden über die Abwesenheit von imaginären Schwingungen als echte Minima überprüft. Weitere Rechnungen wurden auf einem AMD Threadripper 2950X (16 Kerne) durchgeführt. Als Ausgangsgeometrie dienten MM2-optimierte Strukturen, die mit „PERKIN ELMER“ Chem3D Ultra 18.1.0.535“ erstellt und als

.cc1-Dateien exportiert wurden. Vollständige Geometrieoptimierungen erfolgten mit dem Basissatz N31G6** sowie PBE0-d3-Funktional. Alle erhaltenen Strukturen wurden durch das Fehlen imaginärer Frequenzen in den berechneten IR-Spektren als echte Minima bewiesen. Die Rechnungen wurden mit dem Programm „Firefly 8.2.0“ durchgeführt, das auf dem Quellcode von „GAMESS (US)“ basiert.^[184] Als Betriebssystem kam „MICROSOFT Windows 10 Pro“ zum Einsatz und die Molekülabbildungen wurden mit „Jmol 14.29.31“ erstellt.

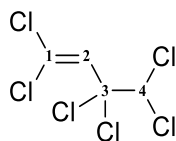
Die kondensierten **Fukui-Funktionen** wurden mit Hilfe des Molekülanalyseprogramms AOMix berechnet.^[185]

Die partiellen Ladungen wurden auf Grundlage der DFT-Rechnungen mit Hilfe von **NBO 6.0** (Natural Atomic Orbital and Natural Bond Orbital Analysis) berechnet.^[186]

Die DFT-Rechnungen wurden mit der aktuellen Spartan-Software durchgeführt (*Spartan'18*, Wavefunction, Inc., Irvine, CA, <http://www.wavefun.com>) auf einem Intel® Core™ i7-6950X 10-Kern-System mit 64 GB RAM Hauptspeicher. MM2 - optimierte Strukturen wurden als Startgeometrie eingesetzt. Die nachfolgende Geometrieoptimierung für den jeweiligen Analyten im Vakuum wurde mit dem PBE0 Dichtefunktional und dem in Spartan implementierten 6-31G* Basissatz durchgeführt. Dieses wurde ggf. so lange wiederholt, bis alle negativen IR-Frequenzen beseitigt waren, somit von tatsächlichen Minima ausgegangen werden konnte. Die Berechnung der NMR-Shifts erfolgte ebenfalls ohne Berücksichtigung eines Lösungsmittels auf Basis der zuvor optimierten Geometrie unter Verwendung des ω B97X Dichtefunktionals und dem oben genannten Standard-Basissatz.

4.2 Synthesen zu Kapitel 3.1

4.2.1 Synthese von 1,1,3,3,4,4-Hexachlorbut-1-en (**41**)^[80]



Es werden 102.9 g (0.400 mol) wasserhaltiges Dibenzoylperoxid (75%) in Trichlorethylen (TCE) (**39**) (515 mL, 5.700 mol) gelöst und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird für 2 h über Calciumchlorid getrocknet und anschließend filtriert. Unter Stickstoffatmosphäre wird TCE (**39**) (950 mL, 10.600 mol) für 7 d unter Rückfluss erhitzt, und jeden Tag werden 75 mL eines Gemisches aus TCE (**39**) und Dibenzoylperoxid vorsichtig über 2 h hinzuge tropft. Der Siedepunkt des Gemisches erhöht sich über diesen Zeitraum von 86 °C auf 127 °C. Nach beenden der Reaktion wird nicht umgesetztes TCE (**39**) bei einem Druck von 250 mbar und einer Kopftemperatur von 50 °C abdestilliert. Anschließend wird das Produkt (**41**) bei einem Druck von 2 mbar und einer Temperatur von 70 °C destilliert.

Ausbeute: 1043.4 g (4.0 mol, 48%, auf den Umsatz bezogen 62%), farblose Flüssigkeit.

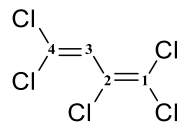
Sdp.: 68 – 70 °C (2 mbar).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.12 (s, 1 H, 4), 6.63 (s, 1 H, 2) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 77.7 (+, 1 C, 4), 84.9 (o, 1 C, 3), 126.5 (+, 1 C, 2), 132.6 (o, 1 C, 1) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[152]

4.2.2 Synthese von 1,1,2,4,4-Pentachlorbuta-1,3-dien (42)



Zu 1043.4 g (4.00 mol) 1,1,3,3,4,4-Hexachlorbut-1-en (**41**) wird bei 97 °C vorsichtig 11 mL (0.20 mol) Chlorsulfonsäure gegeben. Das Gemisch wird für 90 min bei 100 °C gerührt. Während dieser Zeit werden alle 30 min jeweils 8 mL (0.10 mol) Chlorsulfonsäure über einen Zeitraum von 20 min langsam hinzugegeben. Das dabei entstehende Chlorwasserstoffgas wird zur Neutralisation in eine gekühlte gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung eingeleitet. Nach Zugabe der Chlorsulfonsäure wird das Gemisch für weitere 2 h bei 110 °C gerührt. Anschließend wird die Lösung im Eisbad auf 10 °C abgekühlt und mit 700 mL Eiswasser versetzt. Die Phasen werden getrennt, und die organische Phase wird mit Wasser (2 x 400 mL) und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (1 x 400 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend filtriert. Das Produkt wird durch Destillation mit einer 30 cm Vigreux-Kolonne bei einem Druck von 2 mbar und einer Kopftemperatur von 48 °C erhalten.

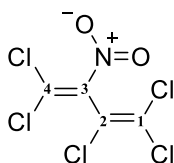
Ausbeute: 723.9 g (3.2 mol, 81%), farblose Flüssigkeit.

Sdp.: 45 – 48 °C (2 mbar).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.55 (s, 1 H, 3) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 122.5 (+, 1 C, 3), 123.2 (o, 1 C, 4), 123.5 (o, 1 C, 3), 129.6 (o, 1 C, 1) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[152]

4.2.3 Synthese von 1,1,2,4,4-Pentachlor-3-nitro-1,3-butadien (PCNiB) (32)

Eine Mischung aus konz. Salpetersäure (228 mL, 65%) und konz. Schwefelsäure (6.5 mL) wird auf 110 °C erhitzt. Zu dieser Mischung wird über 90 min Pentachlorbutadien **42** (133 mL, 215 g, 1.00 mol) getropft. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionsmischung 3 h bei 120 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Rt. werden die Phasen getrennt, und die wässrige Phase wird mit Chloroform (2 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2 x 100 mL) und Natriumhydrogencarbonatlösung (10%, 3 x 100 mL) säurefrei gewaschen und abschließend für 12 h über Calciumchlorid getrocknet. Das Produkt wird durch Destillation mit einer 30 cm Vigreux-Kolonne bei einem Druck von 2 mbar und einer Kopftemperatur von 85 °C erhalten. Vorher wird bei einer Kopftemperatur von 28 °C eine Fraktion von Trichloracrolein erhalten. Das Produkt **32** kristallisiert bei 4 °C als grüner kompakter Kristall aus.

Ausbeute: 116 g (46%), grüne Kristalle.

Sdp.: 85 °C (2 mbar).

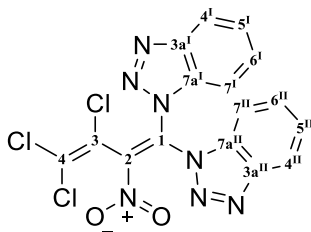
Smp.: 8 – 11 °C.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 119.4 (o, 1 C, 2), 130.9 (o, 1 C, 1), 137.0 (o, 1 C, 4), 143.2 (o, 1 C, 3) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[152]

4.3 Synthesen zu Kapitel 3.2

4.3.1 Synthese von 1,1'-(3,4,4-Trichlor-2-nitrobuta-1,3-dien-1,1-diyl)bis(1H-benzotriazol) (35)



Zu einer Lösung von 1H-Benzotriazol (**26**) (33.0 g, 275 mmol) in THF (200 mL) bei 10 °C werden unter Rühren 1,1,2,4,4-Pentachlor-3-nitrobuta-1,3-dien (**32**) (20.0 g, 74 mmol) gelöst in THF (30 mL) gegeben. Die Lösung wird 3 d bei 20 °C und anschließend 4 h bei 60 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und die erhaltene gelbe viskose Flüssigkeit in 200 mL Eiswasser gegeben. Nach Zugabe von 38 mL konz. Salzsäure wird das Gemisch 1 h gerührt. Der ausgefallene gelbe Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser (3 x 80 mL) und Methanol (2 x 60 mL) gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 31.4 g (71.9 mmol, 98%), hellgelbes Pulver.

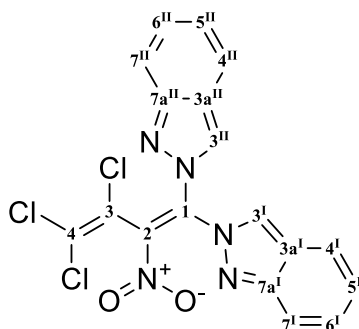
Smp.: 138 – 139 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.22 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 7.3 Hz, 1 H, 7^{II}), 8.21 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 8.2 Hz, 1 H, 7^I), 7.57 – 7.36 (m, 4 H, 5^I, 6^I, 5^{II}, 6^{II}), 6.79 – 6.75 (m, 1 H, 4^{II}), 6.52 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 8.3 Hz, 1 H, 4^I) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 146.4 (+, 1 C, 3a^{II}), 146.3 (+, 1 C, 3a^I), 134.4 (o, 1 C, 1), 132.5 (o, 1 C, 2), 131.6 (+, 1 C, 7a^{II}), 131.5 (+, 1 C, 7a^I), 131.0 (o, 1 C, 3), 130.9 (+, 2 C, 6', 6^{II}), 126.6 (+, 1 C, 5^{II}), 126.5 (+, 1 C, 5^I), 121.7 (+, 1 C, 4^{II}), 121.7 (+, 1 C, 4^I), 119.8 (o, 1 C, 4), 109.7 (+, 1 C, 7^{II}), 109.5 (+, 1 C, 7^I) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[187]

4.3.2 Synthese von 2,2'-(3,4,4-Trichlor-2-nitrobuta-1,3-dien-1,1-diyl)bis(2*H*-indazol) (46) (MTM159)



Zu einer Lösung von 1,1,2,4,4-Pentachlor-3-nitrobuta-1,3-dien (**32**) (10.00 g, 36.9 mmol) in Diethylether (50 mL) wird bei 0 °C 1*H*-Indazol (17.85 g, 151 mmol) gegeben und die Suspension für 24 h bei Rt. gerührt. Nach vollendeter Reaktion wird das Lösungsmittel über einen Luftstrom entfernt und anschließend Methanol (0 °C, 10 mL) zugegeben. Die Lösung wird für 30 min im Eisbad gerührt. Anschließend wird der Feststoff über eine Glasfilterfritte abfiltriert und mit verd. HCl (5%, 3 x 20 mL) und Methanol (0 °C, 4 x 10 mL) gewaschen.

Ausbeute: 14.84 g (34.1 mmol, 93%), gelber Feststoff.

Smp.: 154 °C (Zers.).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.86 (d, *J*_{H,H} = 1.0 Hz, 1H, 3^I), 8.67 (d, *J*_{H,H} = 1.0 Hz, 1H, 3^{II}), 7.79 – 7.65 (m, 4H, 6^I, 5^I, 5^{II}, 6^{II}), 7.45 (dd, *J*_{H,H} = 6.4, 1.0 Hz, 1H, 4^I), 7.43 (dd, *J*_{H,H} = 6.4, 1.0 Hz, 1H, 4^{II}), 7.20 (ddd, *J*_{H,H} = 6.4, 4.9, 1.0 Hz, 1H, 7^I), 7.18 (ddd, *J*_{H,H} = 6.4, 4.9, 1.0 Hz, 1H, 7^{II}) ppm.

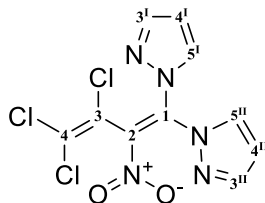
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 151.8 (o, 1C, 7a^I), 151.2 (o, 1C, 7a^{II}), 139.9 (o, 1C, 1), 132.6 (o, 1C, 2), 130.4 (+, 1C, 6^I), 129.8 (+, 1C, 6^{II}), 129.0 (o, 1C, 3), 128.9 (+, 1C, 4^I), 128.6 (+, 1C, 4^{II}), 124.5 (+, 1C, 3^I), 124.3 (+, 1C, 3^{II}), 123.1 (o, 1C, 3a^I), 122.9 (o, 1C, 3a^{II}), 121.7 (+, 1C, 5^I), 121.6 (+, 1C, 5^{II}), 120.9 (o, 1C, 4), 117.9 (+, 1C, 7^I), 117.8 (+, 1C, 7^{II}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3122, 1645, 1575, 1537, 1520, 1475, 1414, 1395, 1318, 1291, 1200, 1150, 1128, 985, 973, 907, 826, 811, 784, 763, 728, 647, 546 cm⁻¹.

HR-MS (ESI): C₁₈H₁₀Cl₃N₅O₂: ber. 455.9798 für [M + Na]⁺,

gef. 455.9798.

4.3.3 Synthese von 1,1'-(3,4,4-Trichlor-2-nitrobuta-1,3-dien-1,1-diyl)bis(1*H*-pyrazol) (47)



Zu einer Lösung aus 1*H*-Pyrazol (4.42 g, 64.90 mmol) in 30 mL Diethylether bei Eiskühlung wird unter Rühren 1,1,2,4,4-Pentachlor-3-nitrobuta-1,3-dien (**32**) (4.00 g, 14.74 mmol) 10 mL Diethylether hinzugegeben. Die Lösung wird für 20 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend für 6 h unter Rückflusstemperatur. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und Wasser zur Suspension gegeben. Die Mischung wird für 30 – 60 Minuten gerührt. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert und mit kaltem Petrolether gewaschen.

Ausbeute: 4.525 g (13.53 mmol, 92%), (R_f = 0.95, PE:EE 1:1) weiß-gelber Festoff.

Smp.: 145 °C (Zers.).

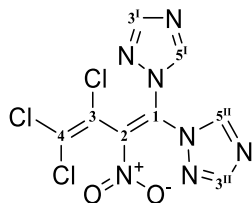
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.91 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 19.5, 1.6 Hz, 2H, 5^I, 5^{II}), 7.53 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 24.3, 2.8 Hz, 2H, 4^I, 4^{II}), 6.60 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 2.7, 1.1 Hz, 2H, 3^I, 3^{II}) ppm.

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ = 146.2 (+, 1C, 3^{II}), 145.5 (+, 1C, 3^I), 138.5 (o, 1C, 1), 132.3 (+, 1C, 5^{II}), 132.0 (+, 1C, 5^I), 129.9 (o, 1C, 2), 129.2 (o, 1C, 3), 121.3 (o, 1C, 4), 111.1 (+, 2C, 4^I, 4^{II}) ppm.

IR (KBR): $\tilde{\nu}$ = 3150, 3100, 3053, 1778, 1633, 1574, 1522, 1438, 1390, 1310, 1197, 1084, 1035, 955, 941, 904, 868, 848, 822, 759, 730, 629, 592 cm^{-1} .

MS (DEP, 70 eV): m/z (%) = 333 (5) $[\text{M}]^+$, 298 (90) $[\text{M} - \text{Cl}]^+$, 266 (20), 95 (100).

4.3.4 Synthese von 1,1'-(3,4,4-Trichlor-2-nitrobuta-1,3-dien-1,1-diyl)bis(1*H*-1,2,4-triazol) (48)



Zu einer Lösung aus 1*H*-1,2,4-Triazol (4.07 g, 59.0 mmol) in Diethylether (20 mL) bei 0 °C wird unter Rühren 1,1,2,4,4-Pentachlor-3-nitrobuta-1,3-dien (**32**) (4.00 g, 14.74 mmol) gelöst in Diethylether (20 mL) gegeben. Die Lösung wird für 20 h bei Rt. gerührt und anschließend für 6 h unter Rückfluss. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und Wasser (40 mL) zur Suspension gegeben. Die Mischung wird für 1 h gerührt. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert und mit Wasser (3 x 10 mL) und kaltem Petrolether (-20 °C, 3 x 8 mL) gewaschen. Die Verbindung zersetzt sich bei Raumtemperatur rasch. Ebenfalls ist eine Zersetzung in Alkoholen zu beobachten.

Ausbeute: 3.61 g (10.72 mmol, 80%), (R_f = 0.95, PE:EE 1:1) blassgelber Feststoff.

Smp.: 142 °C (Zers.).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.22 (m, 4H, 3^I, 3^{II}, 5^I, 5^{II},) ppm.

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ = 155.2 (+, 1C, 3^{II}), 154.8 (+, 1C, 3^I), 146.1 (+, 1C, 5^{II}), 145.6 (+, 1C, 5^I), 133.2 (o, 1C, 2), 131.8 (o, 1C, 1), 131.6 (o, 1C, 3), 118.6 (o, 1C, 4) ppm.

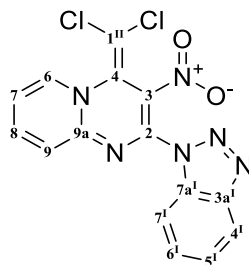
IR (KBR): $\tilde{\nu}$ = 3137, 3127, 3081, 2875, 1807, 1673, 1579, 1541, 1517, 1447, 1399, 1334, 1298, 1269, 1227, 1156, 1120, 983, 946, 920, 900, 831, 786, 732, 697, 666, 643, 613 cm^{-1} .

MS (DEP, 70 eV): m/z (%) = 335 (2) $[\text{M}]^+$, 300 (90) $[\text{M} - \text{Cl}]^+$, 267 (20), 92 (100).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[65]

4.4 Synthesen zu Kapitel 3.3

4.4.1 Synthese von 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (36)



Zu einer Lösung von 1,1'-(3,4,4-Trichlor-2-nitrobuta-1,3-dien-1,1-diyl)bis(1*H*-benzotriazol) (**35**) (1.00 g, 2.29 mmol) in tr. THF (17 mL) bei 5 – 10 °C werden unter Rühren 2-Aminopyridin (**23**) (0.65 g, 6.87 mmol) innerhalb von 5 min unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Das Gemisch wird für 16 h bei Rt. gerührt. Das Lösungsmittel wird über einen Stickstoffstrom entfernt und der Rückstand mit Wasser (20 mL) für 1 h behandelt. Der Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser (2 x 8 mL) und kaltem Methanol (3 x 2 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0.818 g (2.18 mmol, 95%), roter Feststoff.

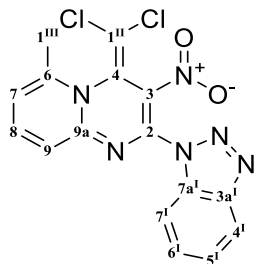
Smp.: 160 °C (Zers.).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.98 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 6.7, 1.5, 0.7 Hz, 1H, 6), 8.28 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.7, 7.2, 1.5 Hz, 1H, 8), 8.22 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.4, 0.9, 0.9 Hz, 1H, 7^I), 7.93 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.6, 0.9, 0.9 Hz, 1H, 4^I), 7.87 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.7, 1.4, 0.7 Hz, 1H, 9), 7.71 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.2, 7.1, 1.0 Hz, 1H, 6^I), 7.60 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 7.2, 6.7, 1.4 Hz, 1H, 5^I), 7.56 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 6.7, 1.5, 0.7 Hz 1H, 7) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 151.3 (o, 1 C, 9a), 148.0 (o, 1 C, 2), 145.6 (o, 1 C, 3a^I), 143.6 (+, 1 C, 8), 138.8 (+, 1 C, 6), 132.3 (o, 1 C, 7a^I), 129.6 (+, 1 C, 6^I), 126.3 (o, 1 C, 4), 125.5 (+, 1 C, 5^I), 123.7 (+, 1 C, 9), 121.3 (o, 1 C, 3), 119.9 (+, 1 C, 4^I), 119.2 (+, 1 C, 7), 112.9 (+, 1 C, 7^I), 102.4 (o, 1 C, 1^{II}) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[187]

4.4.2 Synthese von 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-6-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (50)



Zu einer Lösung von 1,1'-(3,4,4-Trichlor-2-nitrobuta-1,3-dien-1,1-diyl)bis(1*H*-benzotriazol) (**35**) (1.00 g, 2.29 mmol) in tr. THF (17 mL) bei 5 – 10 °C werden unter Rühren 6-Methyl-2-aminopyridin (0.55 g, 5.04 mmol) innerhalb von 5 min unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Das Gemisch wird für 24 h bei Rt. gerührt. Das Lösungsmittel wird über einen Stickstoffstrom entfernt und der Rückstand mit verdünnter Salzsäure (20 mL, 5%ig) für 72 h behandelt. Der Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser (2 x 8 mL) und kaltem Methanol (3 x 2 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0.230 g (0.591 mmol, 26%), (R_f = 0.22, PE:EE 1:1) gelber Feststoff.

Smp.: 230 °C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.22 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 8.3 Hz, 1H, 7^I), 8.17 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.0 Hz, 1H, 8), 7.86 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 8.3 Hz, 1H, 4^I), 7.75 – 7.63 (m, 2H, 9, 6^I), 7.55 (m, 2H, 7, 5^{II}), 2.78 (s, 1H, 1^{III}) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 152.6 (o, 1C, 6), 147.8 (o, 1C, 9a), 146.5 (o, 1C, 2), 145.3 (o, 1C, 3a^I), 142.9 (+, 1C, 8), 132.2 (o, 1C, 7a^I), 129.3 (+, 1C, 6^I), 126.4 (o, 1C, 4), 125.3 (+, 1C, 5^I), 124.4 (o, 1C, 3), 120.7 (+, 1C, 9), 120.2 (+, 1C, 7), 119.8 (+, 1C, 4^I), 112.5 (+, 1C, 7^I), 103.1 (o, 1C, 1^{II}), 19.6 (+, 1C, 1^{III}) ppm.

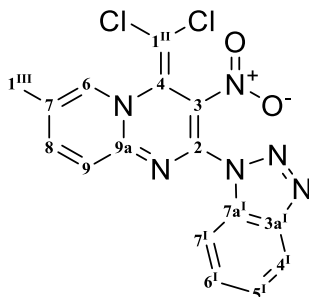
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3064, 1620, 1598, 1550, 1502, 1482, 1451, 1426, 1390, 1367, 1318, 1303, 1291, 1263, 1245, 1209, 1175, 1149, 1133, 1111, 1076, 1059, 1038, 1026, 1011, 1004, 995, 969, 934, 904, 863, 816, 785, 771, 752, 747, 721, 691, 649, 619, 583, 567, 544, 503, 465, 433 cm⁻¹.

ESI-MS: m/z (%) = 785 (100) [2M + H]⁺ 810 (10) [2M + Na]⁺.

HR-MS (ESI): C₁₆H₁₀N₆O₂Cl₂: ber. 411.0140 für [M + Na]⁺,

gef. 411.0140

4.4.3 Synthese von 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-7-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (51)



Ein Stickstoffkolben wird unter Vakuum auf $>100\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Rt. wird der Kolben mit Stickstoff geflutet. Es wird 1,1'-(3,4,4-Trichlor-2-nitrobuta-1,3-dien-1,1-diyl)bis(1*H*-benzotriazol) (**35**) (4.5 g, 10.31 mmol) zugegeben und drei Mal evakuiert. Dann wird tr. THF (75 mL) zugegeben und die Lösung auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Nun wird portionsweise 5-Methylpyridinyl-2-amin (2.452 g, 22.67 mmol) zugegeben. Die Lösung wird für 8 h bei Rt. gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser (40 mL) und konz. Salzsäure (1 mL) abgebrochen. Nachdem 1 h gerührt wurde, wird der entstandene Feststoff über eine Glasfilterfritte abgesaugt, mit Wasser (3 x 20 mL) und Methanol ($0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 4 x 6 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 3.82 g (9.76 mmol, 95%), roter Feststoff.

Smp.: $160\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Zersetzung).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.90 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 2.1, 0.9 Hz, 1H, 6), 8.21 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 8.2 Hz, 1H, 4^I), 8.19 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 9.0, 2.1 Hz, 1H, 8), 7.93 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.4, 1.0 Hz, 1H, 7^I), 7.82 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 9.0 Hz, 1H, 9), 7.70 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.3, 7.0, 1.0 Hz, 1H, 6^I), 7.55 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.2, 7.0, 1.0 Hz, 1H, 5^I), 2.44 (s, 1H, 1^{III}) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 149.6 (o, 1C, 9a^I), 148.0 (o, 1C, 2), 145.6 (o, 1C, 3a^I), 145.4 (+, 1C, 8), 136.7 (+, 1C, 6), 132.3 (o, 1C, 7a^I), 130.0 (o, 1C, 7), 129.6 (+, 1C, 6^I), 126.4 (o, 1C, 4), 125.5 (+, 1C, 5^I), 123.1 (+, 1C, 9), 121.2 (o, 1C, 3), 120.0 (+, 1C, 4^I), 113.1 (+, 1C, 7^I), 101.9 (o, 1C, 1^{II}), 17.3 (+, 1C, 1^{III}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3098, 3072, 1636, 1608, 1549, 1508, 1447, 1310, 1221, 1203, 1132, 1046, 995, 962, 835, 784, 741 cm^{-1} .

HR-MS (ESI): $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2$: ber. 411.0135 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,
gef. 411.0136.

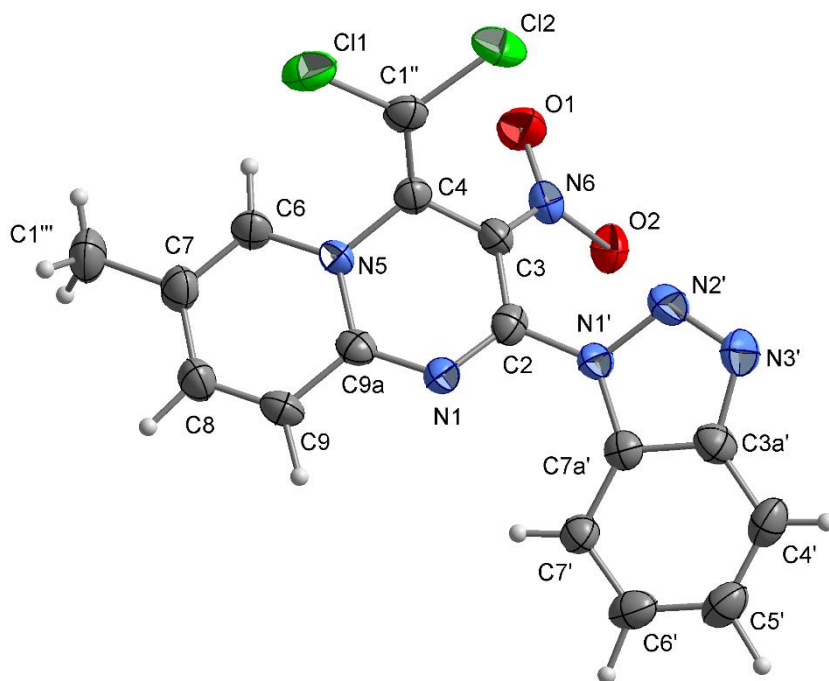
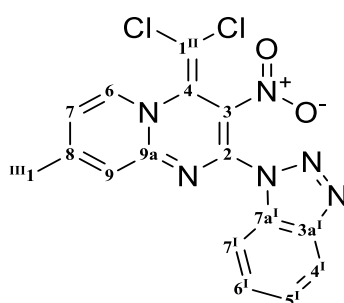


Abbildung 16: Kristallstruktur von 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-7-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**51**).

Summenformel	$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2$
Molekulargewicht / [g/mol]	389.20
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe / Z	$P2_1/n$ (Nr. 14) / 4
a [Å]	8.137(3)
b [Å]	12.971(6)
c [Å]	16.049(5)
β [°]	102.91(3)
V [Å ³]	1651.2(11)
D_{calc} [g/cm ³]	1.566
λ (MoK α) [Å]	0.71069
μ (MoK α) [mm ⁻¹]	0.419
$F(000)$	792
T [K]	223(2)
$\theta_{\text{min,max}}$ [°]	2.04 – 25.68
$h_{\text{min}}, h_{\text{max}}, k_{\text{min}}, k_{\text{max}}, l_{\text{min}}, l_{\text{max}},$	-9, 8, -15, 13, -19, 19
Gemessene Reflexe	7373

Symmetrieunabhängige Reflexe	2948
Daten / Parameter	2948 / 275
$R1$ / $wR2$ -Werte [$I > 2\sigma(I)$]	0.0705 / 0.1376
$R1$ / $wR2$ -Werte [alle Daten]	0.1121 / 0.1500
GooF (F^2)	1.028
$\Delta\rho_{\text{fin}}$ (max / min) [$\text{e } \text{\AA}^{-3}$]	-0.317 / 0.233

4.4.4 Synthese von 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-8-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (52)



Zu einer Lösung von 1,1'-(3,4,4-Trichlor-2-nitrobuta-1,3-dien-1,1-diyl)bis(1*H*-benzotriazol) (**35**) (1.00 g, 2.29 mmol) in tr. THF (17 mL) bei 5 – 10 °C werden unter Rühren 4-Methyl-2-aminopyridin (0.55 g, 5.04 mmol) innerhalb von 5 min unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Die Suspension nimmt zügig eine rote Farbe an. Das Gemisch wird für 12 h bei Rt. gerührt. Das Lösungsmittel wird über einen Stickstoffstrom entfernt und der Rückstand mit verdünnter Salzsäure (20 mL, 5%ig) für 12 h behandelt. Der Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser (2 x 8 mL) und kaltem Methanol (0 °C, 6 x 4 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Produkt zeigt eine Löslichkeit von ≤ 0.01 g/mL bei den gängigen Lösungsmitteln auf (DMSO, DMF, AcOH, THF, Diethylether, Nitromethan, Acetonitril, Ethanol, Methanol, Aceton, CHCl_3 , DCM).

Ausbeute: 0.792 g (2.035 mmol, 89%), (R_f = 0.09, PE:EE 1:1) oranger Feststoff.

Smp.: 185 °C.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 8.88 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 7.0 Hz, 1H, 6), 8.22 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.3, 0.9, 1.0 Hz, 1H, 7¹), 7.94 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.3, 0.9, 1.0 Hz, 1H, 4¹), 7.77 – 7.75 (m, 1H, 9), 7.70 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.3, 7.0, 1.0 Hz, 1H, 6¹), 7.55 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.3, 7.0, 1.0 Hz, 1H, 5¹), 7.49 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 7.0, 1.8 Hz, 1H, 7), 2.56 (s, 3H, 1^{III}) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 156.6 (o, 1C, 8), 150.5 (o, 1C, 9a), 148.2 (o, 1C, 2), 145.4 (o, 1C, 3a^I), 137.6 (+, 1C, 6), 132.1 (o, 1C, 7a^I), 129.3 (+, 1C, 6^I), 126.1 (o, 1C, 4), 125.3 (+, 1C, 5^I), 122.5 (+, 1C, 9), 120.8 (+, 1C, 7), 120.7 (o, 1C, 3), 119.7 (+, 1C, 4^I), 112.8 (+, 1C, 7^I), 102.3 (o, 1C, 1^{II}), 21.4 (+, 1C, 1^{III}) ppm.

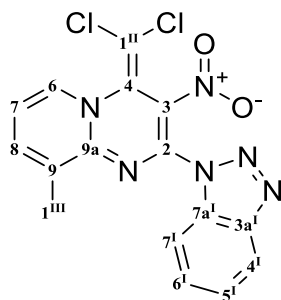
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 1638, 1503, 1484, 1447, 1303, 1212, 1162, 1133, 1047, 993, 941, 883, 872, 813, 786, 771, 750, 731, 687, 667, 655, 633, 571, 477, 432 cm^{-1} .

ESI-MS: m/z (%) = 803 (40) $[2\text{M} + \text{Na}]^+$, 411 (25) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

HR-MS (ESI): $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}_2\text{Cl}_2$: ber. 411.0140 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,

gef. 411.0143

4.4.5 Synthese von 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-9-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (53)



Zu einer Lösung von 1,1'-(3,4,4-Trichlor-2-nitrobuta-1,3-dien-1,1-diyl)bis(1*H*-benzotriazol) (**35**) (1.00 g, 2.29 mmol) in tr. THF (17 mL) bei 5 – 10 °C werden unter Rühren 3-Methyl-2-aminopyridin (0.55 g, 5.04 mmol) innerhalb von 5 min unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Die Suspension nimmt zügig eine rote Farbe an. Das Gemisch wird für 48 h bei Rt. gerührt. Das Lösungsmittel wird über einen Stickstoffstrom entfernt und der Rückstand mit verdünnter Salzsäure (20 mL, 5%ig) für 72 h behandelt. Der Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser (2 x 8 mL), Diethylether (2 x 8 mL) und kaltem Methanol (0 °C, 3 x 4 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es können 5.1 mg in 0.5 mL DMSO gelöst werden.

Ausbeute: 0.743 g (1.909 mmol, 83%), orange-roter Feststoff.

Smp.: 175 °C (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 8.84 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 6.7, 1.4, 0.6 Hz, 1H, 6), 8.23 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.3, 0.9, 0.9 Hz, 1H, 4^I), 8.20 – 8.16 (m, 1H, 8), 8.01 – 7.94 (m, 1H, 7^I), 7.72 (ddd,

$J_{\text{H,H}} = 8.2, 7.0, 1.0 \text{ Hz, 1H, 6}^{\text{I}}$, $7.56 \text{ (ddd, } J_{\text{H,H}} = 8.1, 7.0, 1.0 \text{ Hz, 1H, 5}^{\text{I}})$, $7.54 - 7.48 \text{ (m, 1H, 7)}$, $2.56 \text{ (s, 3H, 1}^{\text{III}})$ ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 150.1 \text{ (o, 1C, 9a)}$, 147.2 (o, 1C, 2) , $145.5 \text{ (o, 1C, 3a}^{\text{I}})$, 142.3 (+, 1C, 8) , 136.4 (+, 1C, 6) , 132.8 (o, 1C, 9) , $132.0 \text{ (o, 1C, 7a}^{\text{I}})$, $129.4 \text{ (+, 1C, 6}^{\text{I}})$, 126.3 (o, 1C, 4) , $125.3 \text{ (+, 1C, 5}^{\text{I}})$, 121.0 (o, 1C, 3) , $119.8 \text{ (+, 1C, 4}^{\text{I}})$, 118.4 (+, 1C, 7) , $112.5 \text{ (+, 1C, 7}^{\text{I}})$, $102.3 \text{ (o, 1C, 1}^{\text{II}})$, $17.4 \text{ (+, 1C, 1}^{\text{III}})$ ppm.

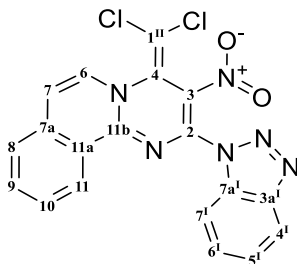
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3128, 3101, 3030, 2979, 1616, 1607, 1594, 1567, 1557, 1502, 1480, 1465, 1451, 1441, 1421, 1380, 1346, 1322, 1313, 1289, 1271, 1253, 1217, 1189, 1159, 1153, 1120, 1111, 1091, 1032, 1004, 994, 947, 940, 932, 907, 889, 859, 839, 812, 788, 782, 767, 761, 750, 744, 734, 689, 658, 649, 625, 619, 599, 571, 560, 543, 529, 510, 490, 469, 453, 428, 417 \text{ cm}^{-1}$.

ESI-MS: m/z (%) = 801 (10) $[2\text{M} + \text{Na}]^+$, 411 (15) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

HR-MS (ESI): $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}_2\text{Cl}_2$: ber. 411.0140 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,

gef. 411.0142

4.4.6 Synthese von 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrimido[2,1-*a*]isochinolin (55)



Zu einer Lösung von 1,1'-(3,4,4-Trichlor-2-nitrobuta-1,3-dien-1,1-diyl)bis(1*H*-benzotriazol) (**35**) (0.700 g, 1.603 mmol) in tr. THF (12 mL) bei 5 – 10 °C wird unter Rühren 1-Aminoisochinolin (0.509 g, 3.530 mmol) innerhalb von 5 min unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Das Gemisch wird für 16 h bei Rt. gerührt. Das Lösungsmittel wird über einen Stickstoffstrom entfernt und der Rückstand mit verd. Salzsäure (20 mL, 5%) für 1 h behandelt. Der Feststoff wird abfiltriert, mit verd. Salzsäure (2 x 5 mL, 5%), Wasser (3 x 8 mL) und kaltem Methanol (0 °C, 5 x 5 mL) gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet. Danach wird dieser in Dichlormethan gelöst, auf Kieselgel aufgetragen und

säulenchromatographisch mit 14 g Kieselgel und Ethylacetat als Eluent gereinigt. Dabei konnten die Produkte **55** und **56** isoliert werden.

Ausbeute: 0.550 g (1.293 mmol, 81%), roter Feststoff.

Smp.: 185 °C (Zers.).

¹H NMR (600 MHz, DMF-*d*₇): δ = 8.92 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.3, 1.3, 0.7 Hz, 1H, 11), 8.52 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 7.3 Hz, 1H, 6), 8.28 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.3, 1.0, 0.9 Hz, 1H, 4^I), 8.20 – 8.17 (m, 1H, 8), 8.13 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.1, 7.1, 1.3 Hz, 1H, 9), 8.06 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.3, 1.1, 0.9 Hz, 1H, 7^I), 7.96 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.3, 7.1, 1.2 Hz, 1H, 10), 7.91 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 7.3 Hz, 1H, 7), 7.78 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.3, 7.0, 1.0 Hz, 1H, 6^I), 7.61 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.3, 7.0, 1.1 Hz, 1H, 5^I) ppm.

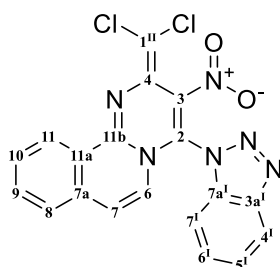
¹³C NMR (150 MHz, DMF-*d*₇): δ = 153.0 (o, 1C, 11b), 147.9 (o, 1C, 2), 147.1 (o, 1C, 3a^I), 137.0 (o, 1C, 7a), 136.0 (+, 1C, 9), 133.8 (o, 1C, 3), 133.2 (o, 1C, 7a^I), 131.7 (+, 1C, 6), 131.0 (+, 1C, 10), 130.6 (+, 1C, 6^I), 128.6 (+, 1C, 11), 128.4 (+, 1C, 8), 127.6 (o, 1C, 4), 126.4 (+, 1C, 5^I), 125.9 (o, 1C, 11a), 121.4 (o, 1C, 1^{II}), 121.0 (+, 1C, 4^I), 117.4 (+, 1C, 7), 113.8 (+, 1C, 7^I) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3118, 3048, 2980, 1667, 1648, 1622, 1608, 1563, 1553, 1506, 1489, 1482, 1456, 1446, 1435, 1422, 1407, 1373, 1359, 1324, 1316, 1297, 1280, 1269, 1224, 1205, 1190, 1170, 1148, 1134, 1106, 1067, 1017, 1004, 993, 980, 818, 797, 788, 782, 764, 750, 736, 708, 699, 662, 642, 612, 589, 570, 557, 549, 537, 521, 509, 500, 493, 472, 465, 412 cm⁻¹.

HR-MS (ESI): C₁₉H₁₀N₆O₂Cl₂: ber. 447.0135 für [M + Na]⁺,

gef. 447.0143

4.4.7 4-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-2-(dichlormethyliden)-3-nitro-2*H*-pyrimido[2,1-*a*]-isochinolin (**56**)



Ausbeute: 0.021 g (0.049 mmol, 3%), roter Feststoff.

Smp.: 183 °C (Zers.).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.80 – 8.74 (m, 1H, 11), 8.55 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.3, 0.9, 0.9 Hz, 1H, 7^I), 8.16 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.3, 0.9, 0.9 Hz, 1H, 4^I), 7.95 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 7.2 Hz, 1H, 6), 7.88 – 7.81 (m, 1H, 8), 7.79 – 7.74 (m, 1H, 10), 7.72 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 7.8, 7.1, 1.4 Hz, 1H, 9), 7.69 – 7.63 (m, 1H, 6^I), 7.52 – 7.46 (m, 1H, 5^I), 7.36 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 7.2 Hz, 1H, 7) ppm.

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 146.0 (o, 1C, 3a^I), 142.1 (o, 1C, 11b), 138.5 (o, 1C, 2), 132.5 (o, 1C, 7a^I), 130.1 (o, 1C, 7a), 129.7 (+, 1C, 9), 129.0 (+, 1C, 10), 128.8 (+, 1C, 6^I), 128.3 (o, 1C, 4), 127.5 (+, 1C, 8), 125.0 (+, 1C, 5^I), 123.9 (+, 1C, 11), 123.4 (o, 1C, 11a), 121.2 (+, 1C, 6), 120.1 (+, 1C, 4^I), 117.9 (o, 1C, 3), 115.1 (+, 1C, 7), 113.3 (+, 1C, 7^I), 109.2 (o, 1C, 1^{II}) ppm.

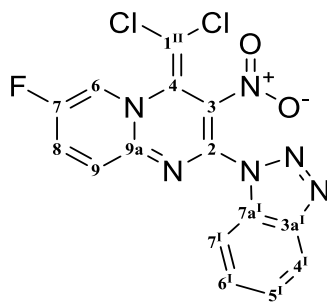
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3.416, 3017, 1722, 1651, 1548, 1508, 1435, 1359, 1265, 1224, 1176, 1080, 881, 811, 763, 736, 660, 521, 417 cm⁻¹.

ESI-MS: m/z (%) = 378 (100) [M – NO₂]⁺.

HR-MS (ESI): C₁₉H₁₀N₆O₂Cl₂: ber. 447.0135 für [M + Na]⁺,

gef. 447.0136

4.4.8 Synthese von 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-7-fluor-3-nitro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin (57)



Zu einer Lösung von 1,1'-(3,4,4-Trichlor-2-nitrobuta-1,3-dien-1,1-diyl)bis(1H-benzotriazol) (**35**) (4.00 g, 9.16 mmol) in tr. THF (66 mL) bei 5 – 10 °C werden unter Rühren 2-Amino-5-Fluorpyridin (**57a**) (2.175 g, 19.24 mmol) innerhalb von 5 min unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Das Gemisch wird für 16 h bei Rt. gerührt. Das Lösungsmittel wird über einen Stickstoffstrom entfernt und der Rückstand mit Wasser (40 mL) für 1 h behandelt. Der Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser (3 x 13 mL) und kaltem Methanol (0 °C, 3 x 4 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 3.350 g (8.520 mmol, 93%), oranger Feststoff.

Smp.: 172 °C (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ = 9.42 (dd, $J_{\text{H,H}} = 4.7, 2.8$ Hz, 1H, 6), 8.41 (ddd, $J_{\text{H,H}} = 9.8, 2.8$ Hz, $J_{\text{H,F}} = 7.2$ Hz, 1H, 9), 8.22 (ddd, $J_{\text{H,H}} = 8.3, 1.0, 1.0$ Hz, 1H, 4^I), 7.95 (dd, $J_{\text{H,H}} = 9.8, 4.7$ Hz, 1H, 8), 7.93 (ddd, $J_{\text{H,H}} = 8.3, 1.0, 1.0$ Hz, 1H, 7^I), 7.71 (ddd, $J_{\text{H,H}} = 8.3, 7.2, 1.0$ Hz, 1H, 6^I), 7.58 – 7.53 (m, 1H, 5^I) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 155.6 (o, 1C, 9a), 154.0 (o, 1C, 2), 148.6 (o, d, $J_{\text{C,F}} = 267.0$ Hz, 1C, 7), 145.4 (o, 1C, 3a^I), 133.4 (+, d, $J_{\text{C,F}} = 22.5$ Hz, 1C, 9), 132.2 (o, 1C, 7a^I), 129.4 (+, 1C, 6^I), 126.4 (+, d, $J_{\text{C,F}} = 40.9$ Hz, 1C, 6), 125.7 (o, 1C, 4), 125.4 (+, 1C, 5^I), 125.0 (+, d, $J_{\text{C,F}} = 8.2$ Hz, 1C, 8), 121.6 (o, 1C, 3), 119.8 (+, 1C, 4^I), 112.7 (+, 1C, 7^I), 101.6 (o, 1C, 1^{II}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3073, 3044, 1619, 1609, 1505, 1486, 1462, 1446, 1436, 1409, 1367, 1313, 1290, 1275, 1217, 1158, 1127, 1113, 1098, 1083, 1044, 1006, 977, 949, 937, 918, 838, 829, 821, 782, 765, 756, 749, 738, 731, 686, 663, 643, 624, 617, 573, 558, 542, 511, 462, 434, 406 cm^{-1} .

MS (DEP, 70 eV): m/z (%) = 273 (7) $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3]^+$, 237 (9) $[\text{M} - \text{CN}_3\text{O}_2\text{Cl}_2]^+$, 119 (10), 92 (100).

ESI-MS: m/z (%) = 415 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 393 (20) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{N}_6\text{O}_2\text{Cl}_2\text{F}$: ber. 393.0070 für $[\text{M} + \text{H}]^+$,

gef. 393.0074

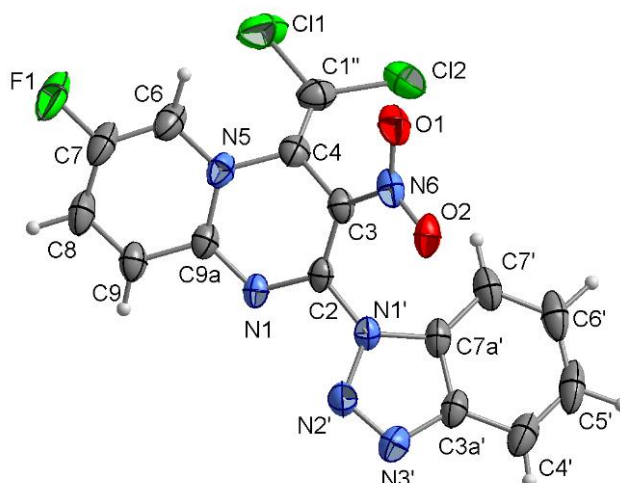
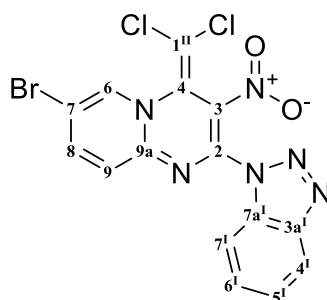


Abbildung 17: Kristallstruktur von 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-7-fluor-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**57**).

Summenformel	C ₁₅ H ₇ Cl ₂ F ₁ N ₆ O ₂
Molekulargewicht / [g/mol]	393.16
Kristallsystem	triklin
Raumgruppe / Z	$P\bar{1}$ (Nr. 2) / 2
a [Å]	7.411(1)
b [Å]	9.577(2)
c [Å]	11.431(2)
α [°]	101.02(2)
β [°]	90.94(2)
γ [°]	100.878(2)
V [Å ³]	780.8(3)
D_{calc} [g/cm ³]	1.672
λ (MoK α) [Å]	0.71069
μ (MoK α) [mm ⁻¹]	0.433
$F(000)$	396
T [K]	223(2)
$\Theta_{min,max}$ [°]	2.21 – 25.68
$h_{min}, h_{max}, k_{min}, k_{max}, l_{min}, l_{max}$,	-9, 9, -11, 11, -13, 13
Gemessene Reflexe	13383

Symmetrieunabhängige Reflexe	2919
Daten / Parameter	2919 / 263
$R1$ / $wR2$ -Werte [$I > 2\sigma(I)$]	0.0466 / 0.1071
$R1$ / $wR2$ -Werte [alle Daten]	0.0632 / 0.1150
GooF (F^2)	1.069
$\Delta\rho_{\text{fin}}$ (max / min) [$\text{e } \text{\AA}^{-3}$]	-0.310 / 0.241

4.4.9 Synthese von 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-7-brom-4-(dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (61)



Zu einer Lösung von 1,1'-(3,4,4-Trichlor-2-nitrobuta-1,3-dien-1,1-diyl)bis(1*H*-benzotriazol) (**35**) (3.00 g, 6.87 mmol) in tr. THF (20 mL) bei 5 °C werden unter Rühren 2-Amino-5-brompyridin (**61a**) (2.437 g, 14.08 mmol) mit tr. THF (10 mL) innerhalb von 5 min unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Das Gemisch wird 16 h gerührt. Das Lösungsmittel wird über einen Stickstoffstrom entfernt und der Rückstand mit Wasser (30 mL) 1 h behandelt. Der Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser (3 x 10 mL) und Methanol (3 x 5 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 2.784 g (6.130 mmol, 89%), oranger Feststoff.

Smp.: 172 °C (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ = 9.34 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 2.2, 0.6 Hz, 1H, 6), 8.41 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 9.3, 2.2 Hz, 1H, 8), 8.22 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.3, 1.0, 1.0 Hz, 1H, 4¹), 7.92 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.3, 1.0, 1.0 Hz, 1H, 7¹), 7.78 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 9.3, 0.6 Hz, 1H, 9), 7.70 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.3, 7.0, 1.0 Hz, 1H, 6¹), 7.55 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.3, 7.0, 1.0 Hz, 1H, 5¹) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 150.5 (o, 1C, 9a), 147.5 (o, 1C, 2), 145.4 (o, 1C, 3a¹), 145.2 (+, 1C, 8), 138.3 (+, 1C, 6), 132.1 (o, 1C, 7a¹), 129.4 (+, 1C, 6¹), 125.4 (+, 1C, 5¹),

125.3 (o, 1C, 4), 124.6 (+, 1C, 9), 121.9 (o, 1C, 3), 119.8 (+, 1C, 4^I), 112.8 (+, 1C, 7^I), 111.5 (o, 1C, 7), 102.8 (o, 1C, 1^{II}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3062, 2918, 2853, 1628, 1533, 1499, 1431, 1316, 1279, 1216 (NO₂), 1138, 1045, 1004, 941, 921, 835, 826, 782, 768, 756, 741, 693, 570, 527, 432 cm⁻¹.

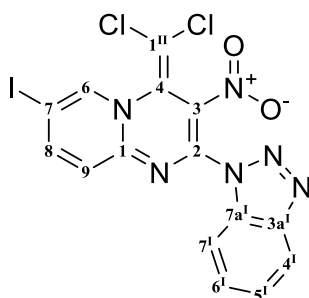
MS (DEP, 70 eV): m/z (%) = 331 (5), 301 (5), 219 (10), 187 (5), 158 (25), 92 (100).

ESI-MS (5 eV): m/z (%) = 477 (50) [M + Na]⁺, 933 (10) [2M + Na]⁺.

HR-MS (ESI): C₁₅H₇BrCl₂N₆O₂: ber. 474.9083 für [M + Na]⁺,

gef. 474.9090.

4.4.10 Synthese von 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-7-iod-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**58**)



Zu einer Lösung von 1,1'-(3,4,4-Trichlor-2-nitrobuta-1,3-dien-1,1-diyl)bis(1*H*-benzotriazol) (**35**) (3.00 g, 6.87 mmol) in tr. THF (40 mL) wird unter Stickstoffatmosphäre bei 0 °C 2-Amino-5-iodpyridin (**58a**) (3.33 g, 15.12 mmol) innerhalb von 5 min zugegeben. Das Gemisch wird für 72 h bei Rt. gerührt. Das Lösungsmittel wird über einen Stickstoffstrom entfernt und der Rückstand mit Wasser (50 mL) 1 h behandelt. Der Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser (4 x 10 mL) und Methanol (4 x 5 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 2.501 g (4.99 mmol, 73%), oranger Feststoff.

Smp.: 193 °C (Zers.).

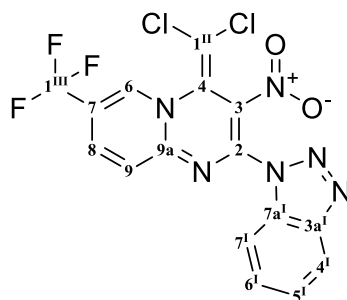
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.25 (dd, $J_{H,H}$ = 1.9, 0.6 Hz, 1H, 6), 8.47 (dd, $J_{H,H}$ = 9.1, 1.9 Hz, 1H, 8), 8.22 (d, $J_{H,H}$ = 8.3 Hz, 1H, 4^I), 7.91 (ddd, $J_{H,H}$ = 8.3, 1.0 Hz, 1H, 7^I), 7.70 (ddd, $J_{H,H}$ = 8.3, 7.0, 1.0 Hz, 1H, 6^I), 7.61 (dd, $J_{H,H}$ = 9.1, 0.6 Hz, 1H, 9), 7.55 (ddd, $J_{H,H}$ = 8.3, 7.0, 1.0 Hz, 1H, 5^I) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 150.4 (o, 1C, 9a), 150.1 (+, 1C, 8), 147.5 (o, 1C, 2), 145.4 (o, 1C, 3a^I), 142.4 (+, 1C, 6), 132.1 (o, 1C, 7a^I), 129.4 (+, 1C, 6^I), 125.3 (+, 1C, 5^I), 125.2 (o, 1C, 4), 124.5 (+, 1C, 9), 121.8 (o, 1C, 3), 119.8 (+, 1C, 4^I), 112.7 (+, 1C, 7^I), 102.8 (o, 1C, 1^{II}), 82.7 (o, 1C, 7) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3119, 3056, 2146, 2111, 2048, 1624, 1607, 1594, 1531, 1497, 1429, 1315, 1288, 1214, 1143, 1044, 1003, 942, 921, 835, 826, 804, 782, 767, 756, 742, 731, 689, 570, 526, 432 cm^{-1} .

HR-MS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2$: ber. 522.8944 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,
gef. 522.8937.

4.4.11 Synthese von 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-7-(trifluormethyl)-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (60)



Zu einer Lösung von 1,1'-(3,4,4-Trichlor-2-nitrobuta-1,3-dien-1,1-diyl)bis(1*H*-benzotriazol) (**36a**) (1.00 g, 2.290 mmol) in tr. THF (17 mL) bei 5 – 10 °C werden unter Rühren 2-Amino-5-(trifluormethyl)pyridin (0.761 g, 4.69 mmol) mit tr. THF (5 mL) innerhalb von 5 min. unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Das Gemisch wird für 5 d gerührt. Das Lösungsmittel wird über einen Stickstoffstrom entfernt und der Rückstand mit Wasser (20 mL) 1 h behandelt. Der Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser (2 x 8 mL) und kaltem Methanol (0 °C, 3 x 2 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0.688 g (1.552 mmol, 68%), roter Feststoff.

Smp.: 138 °C (Zers.).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.55 (s, 1H, 6), 8.46 (dd, $J_{\text{H,F}}$ = 9.2 Hz, $J_{\text{H,H}}$ = 2.2 Hz, 1H, 9), 8.23 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.3, 1.0, 1.0 Hz, 1H, 4^I), 7.91 (m, 2H, H8, 7^I), 7.71 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.3, 7.2, 1.0 Hz, 1H, 6^I), 7.56 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.3, 7.2, 1.0 Hz, 1H, 5^I) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 152.9 (o, 1C, 9a), 147.2 (o, 1C, 2), 145.4 (o, 1C, 3a^I), 137.8 (+, q, $J_{\text{C,F}}$ = 4.3 Hz, 1C, 8), 137.4 (+, q, $J_{\text{C,F}}$ = 4.0 Hz, 1C, 6), 132.1 (o, 1C, 7a^I), 129.5 (+, 1C, 6^I), 125.4 (o, 1C, 4), 124.9 (+, 1C, 5^I), 124.6 (o, 1C, 3), 123.2 (q, $J_{\text{C,F}}$ = 240.0 Hz, 1C, 1^{III}), 119.8 (+, 1C, 4^I), 119.3 (o, q, $J_{\text{C,F}}$ = 35.1 Hz, 7), 112.8 (+, 1C, 7^I), 104.6 (o, 1C, 1^{II})

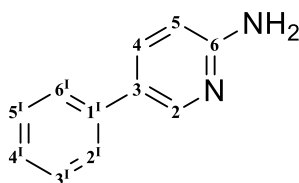
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3078, 3056, 1654, 1621, 1595, 1574, 1551, 1524, 1505, 1464, 1438, 1412, 1376, 1331, 1313, 1226, 1174, 1128, 1078, 1045, 997, 943, 844, 828, 782, 755, 743, 678, 634, 568, 434 cm^{-1} .

ESI-MS: m/z (%) = 465 (25) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

HR-MS (ESI): $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}_2\text{FS}$: ber. 464.9857 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,

gef. 464.9862.

4.4.12 Synthese von 5-Phenylpyridyl-2-amin (63)

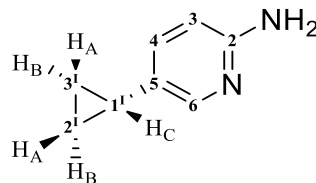


Ein Stickstoffkolben wird im Vakuum auf $>100\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Rt. wird der Kolben mit Stickstoff gespült. Nun wird 2-Amino-5-brompyridin (**61a**) (0.606 g, 3.5 mmol), Phenylboronsäure (**62**) (0.384 g, 3.15 mmol) und Natriumcarbonat (0.779 g, 7.35 mmol) hinzugefügt. Der Kolben wird 3 mal evakuiert. Es wird tr. Dioxan (10 mL) und entionisiertes Wasser (1.58 mL, 88 mmol) hinzugegeben. Die Lösung wird vier Mal durch Freeze-Pump-Thaw entgast. Dann wird Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0.202 g, 0.175 mmol) zugegeben und die Lösung bei $80\text{ }^\circ\text{C}$ für 16 h gerührt. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung mit Ethylacetat (40 mL) verdünnt und mit Wasser (4 x 10 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, mit 0.5 g Kieselgel versetzt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wird säulenchromatographisch (30 g Kieselgel, PE:EE, 3:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.49 g (2.88 mmol, 91%), farbloser Feststoff.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 8.24 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 2.5, 0.8 Hz, 1H, 2), 7.69 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.6, 2.6 Hz, 1H, 4), 7.60 – 7.50 (m, 2H, 6^I, 2^I), 7.44 – 7.35 (m, 2H, 5^I, 3^I), 7.30 – 7.20 (m, 1H, 4^I), 6.53 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.6, 0.8 Hz, 1H, 5), 6.06 (s, 2H, 7) ppm.

4.4.13 Synthese von 5-Cyclopropylpyridyl-2-amin (64)

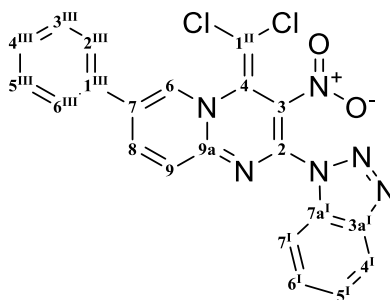


Ein Stickstoffkolben wird im Vakuum auf $>100\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Rt. wird der Kolben mit Stickstoff geflutet und 2-Amino-5-brompyridin (**61a**) (1.73 g, 10 mmol), Kaliumphosphat (6.37 g, 30 mmol), Palladium(II)-acetat (0.135 g, 0.6 mmol) und Cyclopropylboronsäure (**65**) (1.288 g, 15 mmol) vorgelegt. Es wird vier Mal evakuiert. Nun wird tr. Toluol (40 mL) und entionisiertes Wasser (7 mL, 130 mmol) zugegeben und die Lösung durch Freeze-Pump-Thaw entgast. Es wird Tricyclohexylphosphin (0.421 g, 1.0 mmol) hinzugefügt und bei $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ für 72 h gerührt. Nach dem Abkühlen auf Rt. wird die Lösung mit Ethylacetat (100 mL) verdünnt, durch ein Celitepad auf einer Filterfritte filtriert, mit Wasser (4 x 20 mL) extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, mit 1 g Kieselgel versetzt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wird säulenchromatographisch (20 g Kieselgel, PE:EE, 1:2) aufgereinigt.

Ausbeute: 1.120 g (8.35 mmol, 83%), farbloser Feststoff.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.90 (d, $J_{\text{H,H}} = 2.4\text{ Hz}$, 1H, 6), 7.12 (dd, $J_{\text{H,H}} = 8.4, 2.4\text{ Hz}$, 1H, 4), 6.42 (dd, $J_{\text{H,H}} = 8.4, 0.8\text{ Hz}$, 1H, 3), 4.29 (s, 2H, NH_2), 1.77 (dddd, $J_{\text{H,H}} = 8.4, 5.1\text{ Hz}$, 1H, 1^{C}), 0.96 – 0.76 (m, 2H, 2^{A} , 3^{A}), 0.66 – 0.45 (m, 2H, 2^{B} , 3^{B}) ppm.

4.4.14 Synthese von 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-7-phenyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin (66)



Ein Stickstoffkolben wird unter Vakuum auf $>100\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. In den Kolben wird unter Stickstoffatmosphäre 1,1'-(3,4,4-Trichlor-2-nitrobuta-1,3-dien-1,1-diyl)bis(1H-benzotriazol-

ol) (**35**) (0.437 g, 1.0 mmol) gegeben und der Kolben drei Mal evakuiert. Es wird tr. THF (15 mL) zugegeben und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Unter Rühren wird 5-Phenylpyridinyl-2-amin (**63**) (0.340 g, 2.0 mmol) innerhalb von 5 min hinzugegeben. Das Gemisch wird für 16 h gerührt. Das Lösungsmittel wird über einen Stickstoffstrom entfernt und der Rückstand mit Wasser (25 mL) 1 h behandelt. Der Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser (3 x 5 mL) und Methanol (4 x 3 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0.384 g (0.851 mmol, 85%), (PE:EE, 1:1, $R_f = 0.38$), oranger Feststoff.

Smp.: 169 °C (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): $\delta = \delta$ 9.33 (d, $J_{H,H} = 2.2$ Hz, 1H, 6), 8.65 (dd, $J_{H,H} = 9.0$, 2.2 Hz, 1H, 8), 8.23 (dd, $J_{H,H} = 8.4$, 1.0 Hz, 1H, 4^I), 7.99 – 7.92 (m, 2H, 9, 7^I), 7.92 – 7.88 (m, 2H, 2^{III}, 6^{III}), 7.72 (ddd, $J_{H,H} = 8.2$, 7.0, 1.0 Hz, 1H, 6^I), 7.61 – 7.54 (m, 3H, 5^I, 3^{III}, 5^{III}), 7.54 – 7.47 (m, 1H, 4^{III}) ppm.

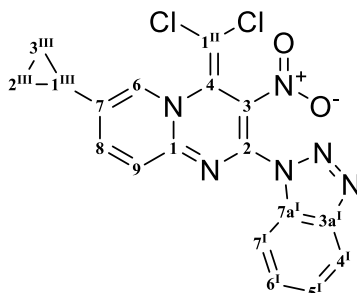
^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): $\delta =$ 150.0 (o, 1C, 9a), 147.7 (o, 1C, 2), 145.4 (o, 1C, 3a^I), 141.5 (+, 1C, 8), 135.6 (+, 1C, 6), 133.6 (o, 1C, 1^{III}), 132.2 (o, 1C, 7a^I), 131.3 (o, 1C, 7), 129.4 (+, 3C, 3^{III}, 4^{III}, 5^{III}), 129.3 (+, 1C, 6^I), 126.9 (+, 2C, 2^{III}, 6^{III}), 126.0 (o, 1C, 4), 125.3 (+, 1C, 5^I), 123.6 (+, 1C, 9), 121.7 (o, 1C, 3), 119.8 (+, 1C, 4^I), 112.8 (+, 1C, 7^I), 102.7 (o, 1C, 1^{II}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} =$ 3099, 3081, 3060, 3048, 3035, 1639, 1609, 1575, 1539, 1471, 1420, 1366, 1340, 1307, 1249, 1223, 1188, 1149, 1085, 939, 903, 856, 847, 832, 793, 759, 742, 690, 628, 553, 503, 421 cm^{-1} .

HR-MS (ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2$: ber. 451.0472 für $[\text{M} + \text{H}]^+$,

gef. 451.0473.

4.4.15 Synthese von 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-7-cyclopropyl-4-(dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**67**)



Ein Stickstoffkolben wird im Vakuum auf $>100\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Rt. wird 1,1'-(3,4,4-Trichlor-2-nitrobuta-1,3-dien-1,1-diyl)bis(1*H*-benzotriazol) (**35**) (1.300 g, 2.98 mmol) zugegeben und drei Mal evakuiert. Es wird tr. THF (40 mL) unter Stickstoffatmosphäre zugegeben und auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Unter Rühren wird 5-Cyclopropylpyridinyl-2-amin (**64**) (0.839 g, 6.25 mmol) innerhalb von 5 min zugegeben. Das Gemisch wird 6 h bei Rt. gerührt. Das Lösungsmittel wird über einen Stickstoffstrom entfernt und der Rückstand mit Wasser (50 mL) 8 h behandelt. Der Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser (4 x 10 mL) und Methanol (4 x 5 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.120 g (2.70 mmol, 91%), (PE:EE, 1:1, $R_f = 0.39$), oranger Feststoff.

Smp.: $167\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Zers.).

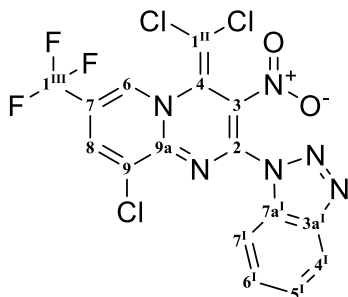
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.84$ (d, $J_{H,H} = 2.1\text{ Hz}$, 1H, 6), 8.24 – 8.18 (m, 1H, 4^I), 8.01 (dd, $J_{H,H} = 9.0, 2.1\text{ Hz}$, 1H, 8), 7.94 – 7.89 (m, 1H, 7^I), 7.78 (d, $J_{H,H} = 9.0\text{ Hz}$, 1H, 9), 7.69 (ddd, $J_{H,H} = 8.2, 7.0, 1.0\text{ Hz}$, 1H, 6^I), 7.55 (ddd, $J_{H,H} = 8.2, 7.0, 1.0\text{ Hz}$, 1H, 5^I), 2.19 (tt, $J_{H,H} = 8.3, 5.0\text{ Hz}$, 1H, 1C^{III}), 1.11 (dd, $J_{H,H} = 8.4, 1.9\text{ Hz}$, 1H, 2A^{III}, 3A^{III}), 0.93 (d, $J_{H,H} = 4.8\text{ Hz}$, 2H, 2B^{III}, 3B^{III}) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 149.2$ (o, 1C, 9a), 147.7 (o, 1C, 2), 145.4 (o, 1C, 3a^I), 141.0 (+, 1C, 8), 136.3 (o, 1C, 7), 134.7 (+, 1C, 6), 132.2 (o, 1C, 7a^I), 129.4 (+, 1C, 6^I), 126.2 (o, 1C, 4), 125.3 (+, 1C, 5^I), 123.2 (+, 1C, 9), 121.2 (o, 1C, 3), 119.7 (+, 1C, 4^I), 112.7 (+, 1C, 7^I), 101.8 (o, 1C, 1^{II}), 12.3 (+, 1C, 1^{III}), 9.7 (+, 2C, 2^{III}, 3^{III}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3074, 3024, 2043, 1985, 1632, 1610, 1545, 1408, 1478, 1450, 1413, 1369, 1350, 1325, 1309, 1279, 1255, 1209, 1168, 1068, 1040, 1005, 959, 935, 912, 896, 879, 836, 785, 758, 733, 661, 643, 621, 569, 527, 507, 466, 432\text{ cm}^{-1}$.

HR-MS (ESI): $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2$: ber. 437.0291 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,
gef. 437.0281.

4.4.16 Synthese von 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-9-chlor-4-(dichlormethylen)-3-nitro-7-(trifluormethyl)-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (68)



Lösung 1: In einem ausgeheizten und evakuierten Stickstoffkolben mit Rührfisch wird 2-Amino-3-chlor-5-(trifluormethyl)pyridin (0.396 g, 2.015 mmol) vorgelegt und drei Mal evakuiert. Es wird tr. THF (20 mL) unter Stickstoffatmosphäre zugegeben und im Eisbad gekühlt. Nun wird Natriumhydrid (0.081 g, 2.015 mmol, 60% Dispersion in Paraffinöl) zugegeben und bei 0 °C 30 min gerührt.

Lösung 2: In einem ausgeheizten und evakuierten Stickstoffkolben wird 1,1'-(3,4,4-Trichlor-2-nitrobuta-1,3-dien-1,1-diyl)bis(1*H*-benzotriazol) (**35**) (0.800 g, 1.832 mmol) vorgelegt und drei Mal evakuiert. Es wird tr. THF (25 mL) unter Stickstoffatmosphäre zugegeben und die Lösung auf 0 °C gekühlt.

Unter Rühren wird nun langsam Lösung 1 zu Lösung 2 bei 0 °C zugetropft. Es wird langsam auf Rt. aufgewärmt und für 12 h gerührt. Die Lösung wird über einen Stickstoffstrom eingengt und Methanol (30 mL) zugegeben. Es wird für 10 min gerührt und Wasser (30 mL) zugegeben. Der entstandene Feststoff wird über eine Filterfritte abfiltriert, mit Wasser (3 x 10 mL) und Methanol (2 x 3 mL) gewaschen. Der Feststoff wird aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.605 g (1.267 mmol, 69%), (PE:EE, 1:1, $R_f = 0.7$), roter Feststoff.

Smp.: 197 °C (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ = 9.54 (dt, $J = 2.0, 1.2$ Hz, 1H, 6), 8.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, 8), 8.25 (dd, $J = 8.4, 1.0$ Hz, 1H, 4¹), 8.05 (dd, $J = 8.4, 1.0$ Hz, 1H, 7¹), 7.75 (ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.0$ Hz, 1H, 6¹), 7.58 (ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.0$ Hz, 1H, 5¹) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 150.5 (o, 1C, 9a), 146.7 (o, 1C, 3a), 145.4 (o, 1C, 2), 136.5 (+, q, $J_{C,F} = 5.1$ Hz, 1C, 6), 135.9 (+, q, $J_{C,F} = 3.3$ Hz, 1C, 8), 131.8 (o, 1C, 7a), 129.7 (+, 1C, 6¹), 129.1 (o, 1C, 9), 125.6 (+, 1C, 4¹), 124.6 (+, 1C, 5¹), 123.5 (o, 1C, 4), 122.1 (o,

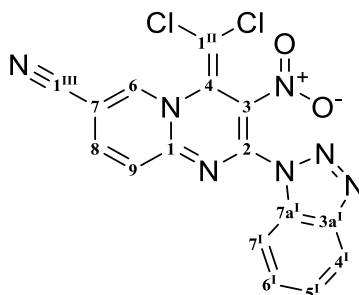
q, $J_{C,F} = 272.2$ Hz, 1C, 1^{III}), 119.9 (o, 1C, 3), 118.2 (o, q, $J_{C,F} = 35.7$ Hz, 1C, 7) 112.8 (+, 1C, 7^I), 105.6 (o, 1C, 1^{II}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3113, 3048, 1641, 1618, 1595, 1514, 1449, 1401, 1326, 1304, 1286, 1250, 1214, 1179, 1143, 1097, 1030, 999, 965, 937, 895, 884, 817, 783, 774, 757, 739, 712, 653, 638, 616, 543, 477, 431$ cm⁻¹.

HR-MS (ESI): C₁₆H₆Cl₃F₃N₆O₂: ber. 498.9467 für [M + Na]⁺,

gef. 498.9451.

4.4.17 Synthese von 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-7-carbonitril (**69**)



Lösung 1: Ein Stickstoffkolben wird im Vakuum auf >100 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Rt. wird 6-Aminonikotinonitril (0.300 g, 2.52 mmol) hinzugegeben. Der Kolben wird drei Mal evakuiert. Es wird tr. THF (20 mL) zugegeben. Im Eisbad wird die Lösung auf 0 °C gekühlt und mit Natriumhydrid (60%, 0.110 g, 2.75 mmol) versetzt. Es wird für 15 min bei 0 °C gerührt und anschließend für 30 min bei 45 °C.

Lösung 2: Ein Stickstoffkolben wird im Vakuum auf >100 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Rt. wird 1,1'-(3,4,4-Trichlor-2-nitrobuta-1,3-dien-1,1-diyl)bis(1*H*-benzotriazol) (**35**) (1.000 g, 2.290 mmol) hinzugegeben. Der Kolben wird drei Mal evakuiert. Es wird tr. THF (30 mL) zugegeben und der Kolben auf 0 °C mit einem Eisbad gekühlt.

Nun wird langsam Lösung 1 zu Lösung 2 gegeben. Es wird 2 h gerührt. Das Lösungsmittel wird über einen Stickstoffstrom entfernt und Wasser (50 mL) zugegeben. Es wird 30 min gerührt und der Feststoff über eine Glasfilterfritte abgesaugt, mit Wasser (4 x 10 mL) und Methanol (3 x 4 mL) gewaschen.

Ausbeute: 0.568 g (1.419 mmol, 62%), (PE:EE, 1:1, $R_f = 0.22$), oranger Feststoff.

Smp.: 179 °C (Zers.).

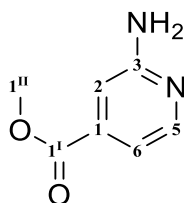
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9.74 (s, 1H, 6), 8.43 (d, $J_{H,H}$ = 9.2 Hz, 1H, 8), 8.24 (d, $J_{H,H}$ = 8.3 Hz, 1H, 4^I), 7.87 (m, 2H, 9, 7^I), 7.72 (dd, $J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 1H, 6^I), 7.57 (dd, $J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 1H, 5^I) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 152.3 (o, 1C, 9a), 146.8 (o, 1C, 2), 145.4 (o, 1C, 3a^I), 144.6 (+, 1C, 6), 141.9 (+, 1C, 8), 132.1 (o, 1C, 7a^I), 129.6 (+, 1C, 6^I), 125.5 (+, 1C, 5^I), 124.8 (o, 1C, 4), 124.2 (+, 1C, 9), 122.9 (o, 1C, 3), 119.9 (+, 1C, 4^I), 114.9 (o, 1C, 7), 112.8 (+, 1C, 7^I), 105.1 (o, 1C, 1^{II}), 102.3 (o, 1C, 1^{III}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3576, 3442, 3079, 3032, 2959, 2918, 2238 (CN), 1634, 1608, 1515, 1458, 1428, 1406, 1369, 1312, 1220, 1193, 1136, 1008, 955, 924, 846, 828, 783, 770, 748, 692, 627, 619, 566, 475, 1699, 1657, 1599, 1553, 1515, 1486, 1458, 1435, 1408, 1360, 1334, 1304, 1267, 1195, 1183, 1111, 990, 897, 823, 772, 755, 743, 714, 627, 592, 417 cm^{-1} .

HR-MS (ESI): $\text{C}_{16}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_2$: ber. 421.9931 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,
gef. 421.9925.

4.4.18 Synthese von Methyl-6-aminonikotinat (70) ^[188]



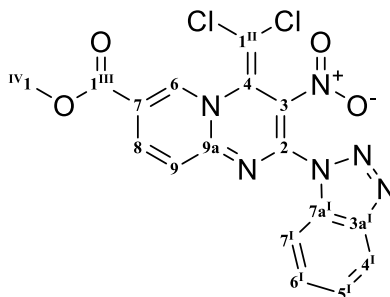
Zu einer Lösung aus 6-Aminonikotinsäure (10.97 g, 77 mmol) in Methanol (120 mL) wird bei 0 °C innerhalb einer Stunde tropfenweise Thionylchlorid (11.24 mL, 154 mmol) dazugegeben. Die Mischung wird für weitere 12 h bei 50 °C gerührt. Bei Rt. wird Wasser (50 mL) dazugegeben. Methanol wird am Rotationsverdampfer entfernt und der pH Wert mit wässriger NaHCO_3 -Lösung auf 6 eingestellt. Die Mischung wird mit Ethylacetat (5 x 30 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Abschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 10.8 g (71 mmol, 92%), farbloser Feststoff.

Smp.: 145 °C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.50 (dd, $J_{H,H}$ = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, $J_{H,H}$ = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.83 (s, 2H, NH), 6.44 (dd, $J_{H,H}$ = 8.7, 0.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H) ppm.

4.4.19 Synthese von Methyl-2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidyl-7-carboxylat (71)



Ein Stickstoffkolben wird unter Vakuum auf $>100\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Rt. wird in den Kolben unter Stickstoffatmosphäre 1,1'-(3,4,4-Trichlor-2-nitrobuta-1,3-dien-1,1'-diyl)bis(1*H*-benzotriazol) (**35**) (2.183 g, 5 mmol) vorgelegt und der Kolben drei Mal evakuiert. Es wird tr. THF (40 mL) dazugegeben und die Lösung auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Unter Rühren wird Methyl-6-aminonikotinat (**70**) (1.598 g, 10.50 mmol), gelöst in tr. THF (20 mL) innerhalb von 5 min hinzugegeben. Das Gemisch wird für 16 h bei Rt. gerührt. Das Lösungsmittel wird über einen Stickstoffstrom entfernt und der Rückstand mit Wasser (60 mL) 1 h behandelt. Der Feststoff wird über eine Glasfilterfritte abfiltriert, mit Wasser (4 x 5 mL) und Methanol (3 x 3 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.901 g (4.39 mmol, 88%), (PE:EE, 1:1, $R_f = 0.48$), oranger Feststoff.

Smp.: $183\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.32$ (dd, $J_{H,H} = 2.0, 0.7$ Hz, 1H, 6), 8.48 (dd, $J_{H,H} = 9.1, 2.0$ Hz, 1H, 8), $8.30 - 8.17$ (m, 1H, 4^I), 7.91 (ddd, $J_{H,H} = 8.3, 1.0$ Hz, 1H, 7^I), $7.86 - 7.82$ (m, 1H, 9), 7.72 (ddd, $J_{H,H} = 8.3, 7.0, 1.0$ Hz, 1H, 6^I), 7.57 (ddd, $J_{H,H} = 8.3, 7.0, 1.0$ Hz, 1H, 5^I), 3.95 (s, 3H, 1^{IV}) ppm.

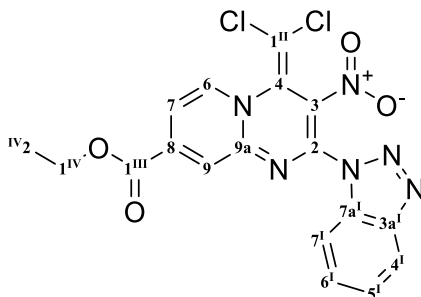
^{13}C NMR (150 MHz, DMSO): $\delta = 162.8$ (o, 1C, 1^{III}), 152.7 (o, 1C, 9a), 147.2 (o, 1C, 2), 145.4 (o, 1C, 3a^I), 140.9 (+, 1C, 6), 140.6 (+, 1C, 8), 132.1 (o, 1C, 7a^I), 129.5 (+, 1C, 6^I), 125.5 (+, 1C, 5^I), 125.2 (o, 1C, 4), 123.5 (+, 1C, 9), 122.2 (o, 1C, 3), 120.2 (o, 1C, 7), 119.9 (+, 1C, 4^I), 112.8 (+, 1C, 7^I), 104.4 (o, 1C, 1^{II}), 53.1 (+, 1C, 1^{IV}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3103, 1725, 1650, 1607, 1594, 1575, 1517, 1452, 1397, 1294, 1270, 1209, 1132, 1095, 1015, 902, 863, 824, 791, 781, 766, 738, 692, 653, 635, 431\text{ cm}^{-1}$.

HR-MS (ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4$: ber. 455.0033 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,

gef. 455.0031

4.4.20 Synthese von Ethyl-2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidyl-8-carboxylat (**73**)



Ein Stickstoffkolben wird im Vakuum auf $>100\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Rt. wird der Kolben mit Stickstoff geflutet. 1,1'-(3,4,4-Trichlor-2-nitrobuta-1,3-dien-1,1-diyl)bis(1*H*-benzotriazol) (**35**) (1.32 g, 3.02 mmol) wird vorgelegt und der Kolben drei Mal evakuiert. Es wird tr. THF (37 mL) zugegeben und die Lösung mit einem Eiswasserbad auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Unter Rühren wird Ethyl-2-aminoisonicotinat (**72**) (1.005 g, 6.05 mmol) innerhalb von 5 min zugegeben. Das Gemisch wird für 48 h gerührt. Das Lösungsmittel wird über einen Stickstoffstrom entfernt und der Rückstand mit Wasser (37 mL) 1 h behandelt. Der entstandene Feststoff wird über eine Glasfilterfritte abfiltriert, mit Wasser (3 x 10 mL) und Methanol (4 x 5 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.03 g (2.303 mmol, 76%), (EE:PE, 1:1, $R_f = 0.52$), oranger Feststoff.

Smp.: $159\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Zers.).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.02$ (dd, $J_{H,H} = 7.0, 0.7\text{ Hz}$, 1H, 6), 8.23 (ddd, $J_{H,H} = 8.3, 1.0, 1.0\text{ Hz}$, 1H, 4^I), 8.13 (dd, $J_{H,H} = 2.0, 0.7\text{ Hz}$, 1H, 9), 7.98 (ddd, $J_{H,H} = 8.3, 1.0, 1.0\text{ Hz}$, 1H, 7^I), 7.79 (dd, $J_{H,H} = 7.0, 2.0\text{ Hz}$, 1H, 7), 7.72 (ddd, $J_{H,H} = 8.3, 7.0, 1.0\text{ Hz}$, 1H, 6^I), 7.56 (ddd, $J_{H,H} = 8.3, 7.0, 1.0\text{ Hz}$, 1H, 5^I), 4.44 (q, $J_{H,H} = 7.1\text{ Hz}$, 2H, 1^{IV}), 1.38 (t, $J_{H,H} = 7.1\text{ Hz}$, 3H, 2^{IV}) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 162.6$ (o, 1C, 1^{III}), 151.9 (o, 1C, 9a), 147.6 (o, 1C, 2), 145.4 (o, 1C, 3a^I), 141.5 (o, 1C, 8), 139.3 (+, 1C, 9), 132.0 (o, 1C, 7a^I), 129.5 (+, 1C, 6^I), 125.6 (o, 1C, 4), 125.4 (+, 1C, 5^I), 124.0 (o, 1C, 6), 121.6 (o, 1C, 3), 119.8 (o, 1C, 4^I), 116.4 (+, 1C, 7), 113.0 (+, 1C, 7^I), 102.8 (o, 1C, 1^{II}), 62.7 (-, 1C, 1^{IV}), 13.9 (+, 1C, 2^{IV}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3093, 3048, 1731, 1633, 1538, 1500, 1469, 1425, 1366, 1294, 1269, 1217, 1152, 1121, 1037, 987, 962, 936, 905, 856, 843, 781, 765, 745, 665, 653, 629, 605, 565, 535, 508, 473, 441, 410\text{ cm}^{-1}$.

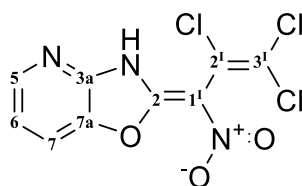
MS (DEP, 20 eV): m/z (%) = 401 (2), 300 (4), 270 (5), 231 (5), 150 (15), 100 (15), 91 (100).

ESI-MS (30 eV): m/z (%) = 320 (50) $[M + H]^+$, 342 (100) $[M + Na]^+$, 663 (40) $[2M + Na]^+$.

HR-MS (ESI): $C_{18}H_{12}Cl_2N_6O_4$: ber. 469.0189 für $[M + Na]^+$,

gef. 469.0183.

4.4.21 Synthese von 2-(2,3,3-Trichlor-1-nitroallyliden)-2,3-dihydrooxazolo[4,5-*b*]pyridin (75)



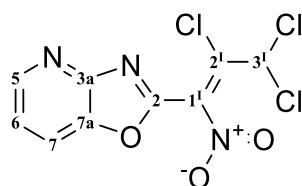
Ein Stickstoffkolben wird im Vakuum auf >100 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Rt. wird unter Stickstoffgegenstrom 1,1'-(3,4,4-Trichlor-2-nitrobuta-1,3-dien-1,1-diyl)bis(1*H*-benzotriazol) (**35**) (0.584 g, 1.337 mmol) hinzugegeben und der Kolben drei Mal evakuiert. Es wird tr. THF (25 mL) hinzugegeben und der Kolben im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Es wird langsam 2-Aminopyridinyl-3-ol (**74**) (0.309 g, 2.81 mmol) hinzugegeben und für 16 h gerührt. Die Lösung wird durch einen Stickstoffstrom eingeeengt. Der ausgefallene Feststoff wird über eine Glasfilterfritte abfiltriert und in Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.271 g (0.875 mmol, 66%), gelber Feststoff.

Smp.: 157 °C (Zers.).

1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.79 (s, 1H, NH), 8.32 (dd, $J_{H,H}$ = 7.9, 1.1 Hz, 1H, 5), 8.28 (dd, $J_{H,H}$ = 6.1, 1.1 Hz, 1H, 7), 7.38 (dd, $J_{H,H}$ = 7.9, 6.1 Hz, 1H, 6) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 176.2 (o, 1C, 2), 151.3 (o, 1C, 3a), 143.3 (o, 1C, 7a), 124.6 (o, 1C, 2'), 120.8 (+, 2C, 7, 5), 120.5 (o, 1C, 1'), 117.1 (+, 1C, 6), 106.8 (o, 1C, 3') ppm.



^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.47 (dd, $J_{H,H}$ = 5.4, 1.3 Hz, 1H, 5), 8.28 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H, 7), 7.48 (s, 1H, 3#), 7.47 (dd, $J_{H,H}$ = 8.1, 5.4 Hz, 1H, 6) ppm.

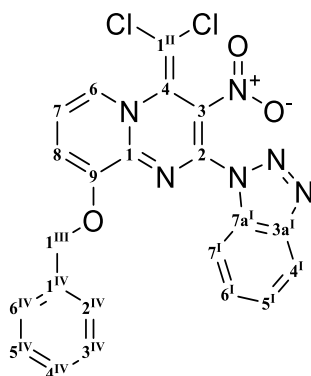
^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 164.9 (o, 1C, 2), 153.6 (o, 1C, 3a), 144.3 (o, 1C, 7a), 141.3 (+, 1C, 5), 135.7 (+, 1C, 7), 124.9 (o, 1C, 2^I), 119.5 (+, 1C, 6), 113.7 (o, 1C, 1^I), 69.6 (+, 1C, 3^I) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3131, 3108, 2813, 1882, 1654, 1622, 1588, 1532, 1519, 1463, 1424, 1407, 1366, 1317, 1293, 1211, 1169, 1061, 1020, 961, 906, 846, 796, 759, 718, 700, 639, 589, 417 cm^{-1} .

HR-MS (ESI): $\text{C}_9\text{H}_3\text{Cl}_3\text{N}_3\text{Na}_1\text{O}_3$: ber. 351.9030 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,

gef. 351.9040.

4.4.22 Synthese von 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-9-(benzyloxy)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (78)



Ein Stickstoffkolben wird im Vakuum auf $>100^\circ\text{C}$ erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Rt. wird 1,1'-(3,4,4-Trichlor-2-nitrobuta-1,3-dien-1,1-diyl)bis(1*H*-benzotriazol) (**35**) (0.873 g, 2.00 mmol) zugegeben und drei Mal evakuiert. Es wird tr. THF (30 mL) unter Stickstoffatmosphäre zugegeben und auf 0°C gekühlt. Unter Rühren wird 2-Amino-(3-benzyloxy)pyridin (**77**) (0.801 g, 4.00 mmol) innerhalb von 5 min zugegeben. Das Gemisch wird 12 h bei Rt. gerührt. Das Lösungsmittel wird über einen Stickstoffstrom entfernt und der Rückstand mit Methanol (25 mL) 1 h behandelt. Nach der Zugabe von Wasser (40 mL) und konz. Salzsäure (2 mL) wird 1 h gerührt und anschließend der entstandene Feststoff über eine Glasfilterfritte abfiltriert, mit Wasser (4 x 8 mL) und Methanol (4 x 3 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0.791 g (1.643 mmol, 82%), (PE:EE, 1:1, R_f = 0.26), oranger Feststoff.

Smp.: 171 °C (Zers.).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.57 (dd, $J_{H,H}$ = 6.7, 1.1 Hz, 1H, 6), 8.20 (ddd, $J_{H,H}$ = 8.2, 1.0 Hz, 1H, 4^I), 8.09 (ddd, $J_{H,H}$ = 8.0, 1.0 Hz, 1H, 7^I), 7.93 (dd, $J_{H,H}$ = 8.3, 1.1 Hz, 1H, 8), 7.62 – 7.57 (m, 2H, 6^{IV}, 2^{IV}), 7.58 – 7.52 (m, 1H, 7), 7.55 – 7.45 (m, 4H, 6^I, 5^I, 5^{IV}, 3^{IV}), 7.45 – 7.39 (m, 1H, 4^{IV}), 5.39 (s, 2H, 1^{III}) ppm.

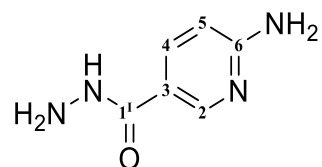
¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 150.3 (o, 1C, 9), 147.6 (o, 1C, 2), 145.4 (o, 1C, 3a^I), 144.3 (o, 1C, 9a), 135.6 (o, 1C, 1^{IV}), 131.8 (o, 1C, 7a^I), 129.9 (+, 1C, 6), 129.1 (+, 1C, 6^I), 128.6 (+, 2C, 5^{IV}, 3^{IV}), 128.5 (+, 1C, 4^{IV}), 128.2 (+, 1C, 6^{IV}, 2^{IV}), 126.2 (o, 1C, 4), 125.5 (+, 1C, 5^I), 121.9 (+, 1C, 8), 121.3 (o, 1C, 3), 119.7 (+, 1C, 4^I), 118.6 (+, 1C, 7), 113.5 (+, 1C, 7^I), 101.2 (o, 1C, 1^{II}), 71.4 (-, 1C, 1^{III}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3136, 3060, 3035, 2884, 1620, 1562, 1512, 1454, 1428, 1386, 1351, 1327, 1281, 1259, 1225, 1195, 1067, 1041, 1002, 914, 815, 785, 768, 733, 695, 665, 645, 545, 523, 462, 448, 430 cm⁻¹.

HR-MS (ESI): C₂₂H₁₄Cl₂N₆O₃: ber. 503.0397 für [M + Na]⁺,

gef. 503.0407.

4.4.23 Synthese von 6-Aminonikotinhydrazid (80)^[99]



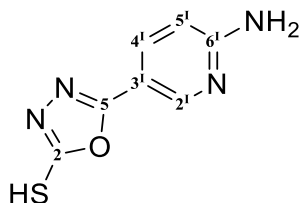
Zu einer Suspension aus Methyl-6-aminonikotinat (70) (3.35 g, 22 mmol) in Ethanol (50 mL) wird Hydrazinhydrat (64%, 19 mL, 242 mmol) gegeben und 12 h bei 85 °C gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist, wird die Lösung auf 100 mL Eiswasser gegossen. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 2.573 g (16.91 mmol, 77%), farbloser Feststoff.

Smp.: 220 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.40 (s, 1H, NH), 8.40 (dd, $J_{H,H}$ = 2.5, 0.8 Hz, 1H, 2), 7.76 (dd, $J_{H,H}$ = 8.7, 2.4 Hz, 1H, 4), 6.43 (s, 2H, NH₂), 6.40 (dd, $J_{H,H}$ = 8.7, 0.8 Hz, 1H, 5), 4.33 (s, 2H, N-NH₂) ppm.

4.4.24 Synthese von 5-(6-Aminopyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-thiol (**81**)^[99]



In einem Rundkolben werden 6-Aminonikotinohydrazid (**80**) (1.234 g, 8.11 mmol) und Kaliumhydroxid (0.455 g, 8.11 mmol) in Ethanol (35 mL) gelöst. Es wird 10 min bei Rt. gerührt und in dieser Zeit der Kolben mit einem Septum versehen. Mit einer Spritze wird Kohlenstoffdisulfid (0.733 mL, 12.16 mmol) durch das Septum innerhalb von 30 min zugetropft. In dieser Zeit wird die Lösung auf 75 °C erwärmt. Nach vollständiger Zugabe wird die Lösung 18 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wird Wasser (70 mL) zugegeben und der pH-Wert auf 5 – 6 mit verdünnter HCl eingestellt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser (3 x 15 mL) gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1.264 g (6.42 mmol, 79%), farbloser Feststoff.

Smp.: 167 °C.

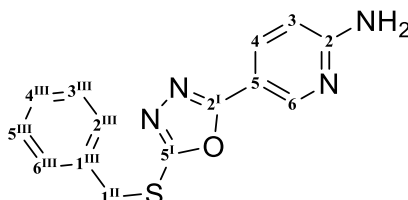
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 14.34 (s, 1H, SH), 8.40 (dd, $J_{H,H}$ = 2.5, 0.8 Hz, 1H, 2^I), 7.78 (dd, $J_{H,H}$ = 8.8, 2.5 Hz, 1H, 4^I), 6.89 (s, 2H, NH₂), 6.56 (dd, $J_{H,H}$ = 8.8, 0.8 Hz, 1H, 5^I) ppm.

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 176.7 (o, 1C, 2), 161.7 (o, 1C, 6^I), 160.2 (o, 1C, 5), 146.9 (+, 1C, 2^I), 134.5 (+, 1C, 4^I), 108.1 (+, 1C, 5^I), 106.7 (o, 1C, 3^I) ppm.

HR-MS (ESI): C₇H₆N₄OS: ber. 195.0335 für [M + H]⁺,

gef. 195.0341.

4.4.25 Synthese von 2-Amino-5-(5-(benzylthio)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin (**79**)^[99]



Es wird 5-(6-Aminopyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-thiol (**81**) (0.556 g, 2.86 mmol) in Ethanol (50 mL) suspendiert und Benzylbromid (0.375 mL, 3.15 mmol) zugegeben. Dann wird Natriumethanolat (0.214 g, 3.15 mmol) zugegeben und unter Rf. für 14 h gerührt. Nach

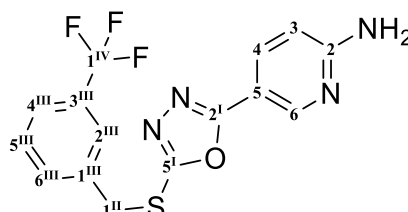
der Zugabe von Wasser (50 mL) wird der entstandene Feststoff über eine Glasfilterfritte abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.634 g (2.23 mmol, 78%), (PE:EE, 1:1, $R_f = 0.30$), farbloser Feststoff.

Smp.: 157 °C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.46$ (dd, $J_{H,H} = 2.5, 0.8$ Hz, 1H, 6), 7.85 (dd, $J_{H,H} = 8.8, 2.4$ Hz, 1H, 4), 7.51 – 7.41 (m, 2H, 6^{III}, 2^{III}), 7.41 – 7.18 (m, 3H, 5^{III}, 4^{III}, 3^{III}), 6.83 (s, 2H, NH₂), 6.56 (dd, $J_{H,H} = 8.8, 0.8$ Hz, 1H, 3), 4.53 (s, 2H, 1^{II}) ppm.

4.4.26 Synthese von 2-Amino-5-(5-((3-(trifluormethyl)benzyl)thio)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin (82)



Zu einer Suspension von 5-(6-Aminopyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-thiol (**81**) (0.556 g, 2.86 mmol) in Ethanol (50 mL) wird 3-Trifluormethylbenzylbromid (0.753 g, 3.15 mmol) gegeben. Dann wird Natriumethanolat (0.214 g, 3.15 mmol) zugegeben und unter Rf. für 14 h gerührt. Nach der Zugabe von Wasser (50 mL) wird der entstandene Feststoff über eine Glasfilterfritte abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.771 g (2.188 mmol, 76%), (PE:EE, 1:1, $R_f = 0.38$), farbloser Feststoff.

Smp.: 113 °C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.46$ (s, 1H, 6), 7.88 – 7.74 (m, 3H, 4, 2^{III}, 6^{III}), 7.67 – 7.53 (m, 2H, 4^{III}, 5^{III}), 6.83 (s, 2H, 1^{II}), 6.55 (d, $J_{H,H} = 8.8$ Hz, 1H, 3), 4.62 (s, 2H, NH₂) ppm.

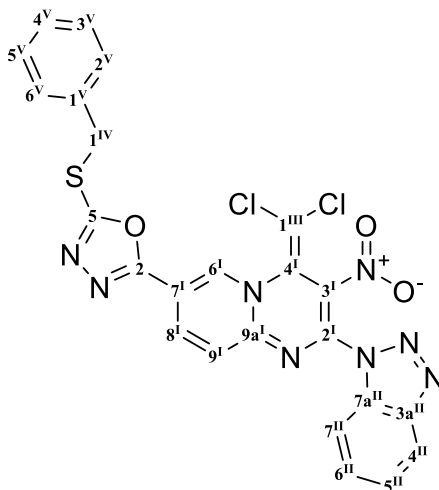
^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 164.8$ (o, 1C, 5^I), 161.7 (o, 1C, 2^I), 161.2 (o, 1C, 2), 147.3 (+, 1C, 6), 138.7 (o, 1C, 1^{III}), 134.8 (+, 1C, 4), 133.2 (+, 1C, 6^{III}), 129.6 (+, 1C, 5^{III}), 129.5 (o, q, $J_{C,F} = 31.4$ Hz, 1C, 3^{III}), 125.6 (+, q, $J_{C,F} = 3.9$ Hz, 1C, 2^{III}), 124.3 (+, q, $J_{C,F} = 3.5$ Hz, 1C, 4^{III}), 124.1 (o, q, $J_{C,F} = 273.3$ Hz, 1^{IV}), 108.0 (+, 1C, 3), 107.2 (o, 1C, 5), 35.2 (-, 1C, 1^{II}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3468, 3309, 3186, 1644, 1605, 1498, 1471, 1413, 1328, 1248, 1167, 1117, 1072, 907, 837, 802, 695, 657, 624, 496, 418 cm^{-1} .

HR-MS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}$: ber. 375.0498 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,

gef. 375.0495.

4.4.27 Synthese von 2-(2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-7-yl)-5-(benzylthio)-1,3,4-oxadiazol (83)



Es werden zwei Stickstoffkolben im Vakuum auf $>100\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Rt. wird in Kolben 1 1,1'-(3,4,4-Trichlor-2-nitrobuta-1,3-dien-1,1-diyl)bis(1*H*-benzotriazol) (**35**) (0.333 g, 0.763 mmol) zugegeben und der Kolben drei Mal evakuiert. Es wird tr. THF (15 mL) zugegeben und auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt.

Nach dem Abkühlen von Kolben 2 auf Rt. wird 2-Amino-5-(5-(benzylthio)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin (**79**) (0.239 g, 0.839 mmol) zugegeben und der Kolben drei Mal evakuiert. Es wird tr. THF (15 mL) zugegeben und auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Dann wird Natriumhydrid (60%, 0.037 g, 0.915 mmol) langsam zugegeben und für 30 min. gerührt. Anschließend wird bei Rt. noch 15 min. gerührt und die Lösung bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ zur Lösung in Kolben 1 getropft. Es wird 8 h gerührt und das Lösungsmittel über einen Stickstoffstrom eingengt. Es wird Wasser (40 mL) und konz. Salzsäure (1 mL) zugegeben und 1 h gerührt. Danach wird mit Chlorform (4 x 20 mL) extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und 0.5 g Kieselgel zugegeben. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und säulenchromatographisch (40 g, 5:1, PE:EE) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.283 g (0.501 mmol, 66%), gelber Feststoff.

Smp.: $161\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ = 9.50 (dd, $J_{\text{H,H}} = 2.0, 0.6$ Hz, 1H, 6^I), 8.58 (dd, $J_{\text{H,H}} = 9.1, 2.0$ Hz, 1H, 8^I), 8.24 (ddd, $J_{\text{H,H}} = 8.3, 1.0$ Hz, 1H, 4^{II}), 7.96 – 7.89 (m, 2H, 9, 7^{II}), 7.73 (ddd, $J_{\text{H,H}} = 8.2, 7.0, 1.0$ Hz, 1H, 6^{II}), 7.57 (ddd, $J_{\text{H,H}} = 8.2, 7.0, 1.0$ Hz, 1H, 5^{II}), 7.53 – 7.49 (m, 2H, 2^V, 6^V), 7.38 – 7.33 (m, 2H, 3^V, 5^V), 7.32 – 7.27 (m, 1H, 4^V), 4.66 (s, 2H, 1^{IV}) ppm.

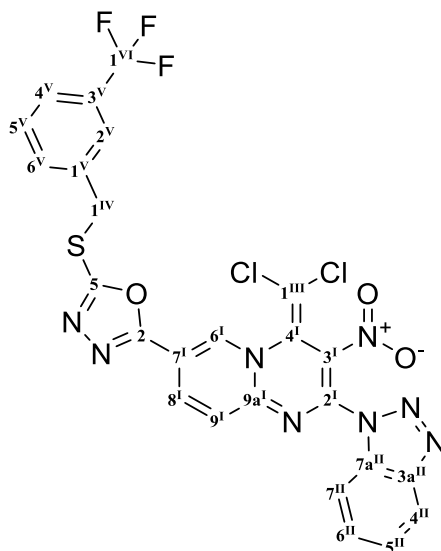
^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 164.5 (o, 1C, 5), 161.5 (o, 1C, 2), 152.1 (o, 1C, 9a^I), 147.2 (o, 1C, 2^I), 145.4 (o, 1C, 3a^{II}), 138.3 (+, 1C, 8^I), 137.1 (+, 1C, 6^I), 136.7 (o, 1C, 1^V), 132.1 (o, 1C, 7a^{II}), 129.6 (+, 1C, 6^{II}), 129.1 (+, 2C, 2^V, 6^V), 128.7 (+, 2C, 3^V, 5^V), 127.9 (+, 1C, 4^V), 125.5 (+, 1C, 5^{II}), 125.2 (o, 1C, 4^I), 124.5 (+, 1C, 9^I), 122.5 (o, 1C, 3^I), 119.9 (+, 1C, 4^{II}), 114.4 (o, 1C, 7^I), 112.8 (+, 1C, 7^{II}), 104.4 (o, 1C, 1^{III}), 35.8 (-, 1C, 1^{IV}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3073, 2162, 1967, 1644, 1608, 1595, 1517, 1434, 1411, 1330, 1220, 1166, 1121, 1075, 1049, 990, 848, 827, 809, 744, 703, 658, 618, 562, 432, 408 cm^{-1} .

HR-MS (ESI): $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_3\text{S}$: ber. 587.0179 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,

gef. 587.0173.

4.4.28 Synthese von 2-(2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-7-yl)-5-((3-(trifluormethyl)benzyl)thio)-1,3,4-oxadiazol (84)



Es werden zwei Schlenkkolben im Vakuum mit auf >100 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen von Kolben 1 auf Rt. wird 1,1'-(3,4,4-Trichlor-2-nitrobuta-1,3-dien-1,1-diyl)bis(1*H*-benzotriazol) (**35**) (0.666 g, 1.525 mmol) zugegeben und der Kolben drei Mal evakuiert. Es wird tr. THF (25 mL) zugegeben und auf 0 °C gekühlt.

Nach dem Abkühlen von Kolben 2 auf Rt. wird 5-(5-((3-(Trifluormethyl)benzylthio)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridinyl-2-amin (**82**) (0.477 g, 1.354 mmol) zugegeben und der Kolben drei Mal evakuiert. Es wird tr. THF (25 mL) zugegeben und auf 0 °C gekühlt. Dann wird Natriumhydrid (60%, 0.061 g, 1.525 mmol) langsam zugegeben und für 15 min gerührt. Anschließend wird bei Rt. noch 45 min gerührt und die Lösung bei 0 °C zur Lösung in Kolben 1 getropft. Es wird 72 h gerührt und das Lösungsmittel über einen Stickstoffstrom eingengt. Danach wird Wasser (60 mL) und konz. Salzsäure (3 mL) zugegeben und 1 h gerührt. Es wird mit Chloroform (4 x 30 mL) extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und 0.5 g Kieselgel zugegeben. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und säulenchromatographisch (40 g, 2:1, PE:EE) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.540 g (0.853 mmol, 56%), (PE:EE, 3:1, $R_f = 0.11$), gelber Feststoff.

Smp.: 147 °C (Zers.).

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.50$ (d, $J_{H,H} = 2.0$ Hz, 1H, 6^I), 8.58 (dd, $J_{H,H} = 9.2$, 2.0 Hz, 1H, 8^I), 8.29 – 8.18 (m, 1H, 4^{II}), 7.96 – 7.88 (m, 3H, 9^I, 7^{II}, 2^V), 7.84 (d, $J_{H,H} = 7.8$ Hz, 1H, 6^V), 7.75 – 7.70 (m, 1H, 6^{II}), 7.68 – 7.65 (m, 1H, 4^V), 7.63 – 7.54 (m, 2H, 5^{II}, 5^V), 4.75 (s, 2H, 1^{IV}) ppm.

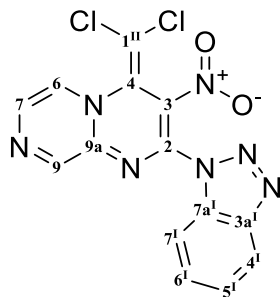
$^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 164.3$ (o, 1C, 5), 161.6 (o, 1C, 2), 152.0 (o, 1C, 9a^I), 147.1 (o, 1C, 2^I), 145.4 (o, 1C, 3a^{II}), 138.6 (o, 1C, 1^V), 138.3 (+, 1C, 8^I), 137.2 (+, 1C, 6^I), 133.2 (+, 1C, 6^V), 132.1 (o, 1C, 7a^{II}), 129.7 (+, 1C, 5^V), 129.5 (+, 1C, 6^{II}), 129.2 (o, q, $J_{C,F} = 31.4$ Hz, 1C, 3^V), 125.7 (+, d, $J_{C,F} = 4.0$ Hz, 1C, 2^V), 125.5 (+, 1C, 5^{II}), 125.1 (o, 1C, 4^I), 124.5 (+, q, $J_{C,F} = 3.9$, 3.3 Hz, 1C, 4^V), 124.4 (+, 1C, 9^I), 124.1 (o, q, $J_{C,F} = 272.3$ Hz, 1C, 1^{VI}), 122.4 (o, 1C, 3^I), 119.9 (+, 1C, 4^{II}), 114.3 (o, 1C, 7^I), 112.8 (+, 1C, 7^{II}), 104.4 (o, 1C, 1^{III}), 35.0 (-, 1C, 1^{IV}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3073, 2162, 1967, 1644, 1608, 1595, 1517, 1434, 1411, 1330, 1220, 11466, 1121, 1075, 1049, 990, 848, 827, 809, 744, 703, 658, 618, 562, 432, 408$ cm⁻¹.

HR-MS (ESI): C₂₅H₁₃Cl₂F₃N₈O₃S: ber. 655.0053 für [M + Na]⁺,

gef. 655.0064.

4.4.29 Synthese von 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidin (89)



In einem ausgeheizten und evakuierten Stickstoffkolben wird unter Stickstoffatmosphäre 1,1'-(3,4,4-Trichlor-2-nitrobuta-1,3-dien-1,1-diyl)bis(1*H*-benzotriazol) (**35**) (2.00 g, 4.58 mmol) in tr. THF (12 mL) gelöst und 2-Aminopyrazin (**87**) (0.958 g, 10.08 mmol) gelöst in tr. THF (6 mL) langsam bei 10 °C hinzugegeben. Es wird für 3 d bei Rt. gerührt. Die Lösung wird über einen Stickstoffstrom eingeeengt und mit Wasser (20 mL) versetzt. Nach 2 h Rühren wird der ausgefallene rote Feststoff über eine Glasfilterfritte abgesaugt und mit Wasser (3 x 10 mL) und kaltem Methanol (3 x 4 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.510 g (4.01 mmol, 88%), ($R_f = 0.40$, PE:EE 1:1), roter Feststoff.

Smp.: 179 °C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9.25 (d, $J_{H,H} = 1.1$ Hz, 1H, 9), 8.88 (dd, $J_{H,H} = 4.4$, 1.1 Hz, 1H, 7), 8.58 (d, $J_{H,H} = 4.4$ Hz, 1H, 6), 8.24 (ddd, $J_{H,H} = 8.3$, 1.0, 1.0 Hz, 1H, 4¹), 7.98 (ddd, $J_{H,H} = 8.3$, 1.0, 1.0 Hz, 1H, 7¹), 7.73 (ddd, $J_{H,H} = 8.2$, 7.0, 1.0 Hz, 1H, 6¹), 7.58 (ddd, $J_{H,H} = 8.2$, 7.0, 1.0 Hz, 1H, 5¹) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 149.9 (+, 1C, 9), 148.1 (o, 1C, 2), 145.5 (o, 1C, 3a¹), 144.5 (o, 1C, 9a), 136.1 (+, 1C, 6), 132.1 (o, 1C, 7a¹), 129.6 (+, 1C, 6¹), 127.8 (+, 1C, 7), 125.6 (+, 1C, 5¹), 124.2 (o, 1C, 4), 121.5 (o, 1C, 3), 119.9 (+, 1C, 4¹), 112.9 (+, 1C, 7¹), 103.3 (o, 1C, 1¹) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3421, 3085, 1604, 1520, 1503, 1471, 1448, 1407, 1356, 1321, 1309, 1284, 1269, 1238, 1221, 1191, 1153, 1120, 1056, 1034, 1056, 1034, 993, 963, 914, 889, 826, 813, 779, 756, 746, 738, 687, 672, 658, 637, 613, 597, 547 cm⁻¹.

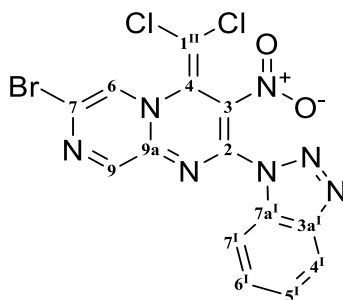
MS (DEP, 20 eV): m/z (%) = 346 (0.75), 317 (3) [$\text{M} - \text{N}_2\text{O}_2$]⁺, 266 (3), 256 (11) [$\text{M} - \text{C}_6\text{N}_3$]⁺, 221 (11) [$\text{M} - \text{C}_6\text{N}_3\text{Cl}$]⁺, 169 (3), 118 (8) [C_6N_3]⁺, 92 (100).

ESI-MS (30 eV): m/z (%) = 773 (20) $[2M + Na]^+$, 398 (45) $[M + Na]^+$.

HR-MS (ESI): $C_{14}H_7N_7O_2Cl_2$: ber. 397.9930 für $[M + Na]^+$,

gef. 397.9937.

4.4.30 Synthese von 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-7-brom-4-(dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidin (**90**)



Es werden zwei Stickstoffkolben im Vakuum auf $>100\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Nach Abkühlen auf Rt. werden die Kolben mit Stickstoff gespült.

Kolben 1 wird mit 2-Amino-5-brompyrazin (**90a**) (0.389 g, 2.237 mmol) befüllt und drei Mal evakuiert. Es wird tr. THF (15 mL) hinzugegeben und auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Jetzt wird Natriumhydrid (60%, 0.098 g, 2.440 mmol) hinzugegeben und die Suspension 45 min gerührt.

Kolben 2 wird mit 1,1'-(3,4,4-Trichlor-2-nitrobuta-1,3-dien-1,1-diyl)bis(1*H*-benzotriazol) (**35**) (0.888 g, 2.034 mmol) befüllt und drei Mal evakuiert. Danach wird tr. THF (20 mL) hinzugegeben und auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt.

Die Lösung aus Kolben 1 wird zur Lösung in Kolben 2 langsam bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ getropft. Nach 6 h wird das Lösungsmittel über einen Stickstoffstrom entfernt und Methanol (20 mL) zugegeben. Es wird 15 min gerührt und Wasser (50 mL) zugegeben. Es wird 30 min gerührt. Es wird mit Chloroform (4 x 20 mL) extrahiert, die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Dann wird Kieselgel (1 g) hinzugegeben und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wird säulenchromatographisch (30 g Kieselgel, PE:EE, 2:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.671 g (1.475 mmol, 72%), (PE:EE, 1:1, $R_f = 0.31$), roter Feststoff.

Smp.: $186\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 9.33 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 1.0 Hz, 1H, 6), 9.10 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 1.0 Hz, 1H, 9), 8.24 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 8.3 Hz, 1H, 4^I), 7.96 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 8.3 Hz, 1H, 7^I), 7.74 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 7.6 Hz, 1H, 6^I), 7.58 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 7.7 Hz, 1H, 5^I) ppm.

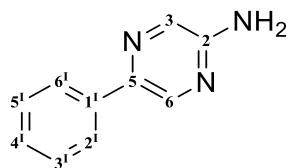
^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 150.0 (+, 1C, 9), 147.7 (o, 1C, 2), 145.4 (o, 1C, 3a^I), 144.3 (o, 1C, 9a), 132.0 (o, 1C, 7a^I), 129.6 (+, 1C, 6^I), 129.0 (+, 1C, 6), 127.2 (o, 1C, 4), 125.6 (+, 1C, 5^I), 123.5 (o, 1C, 7), 122.5 (o, 1C, 3), 119.9 (+, 1C, 4^I), 112.8 (+, 1C, 7^I), 103.4 (o, 1C, 1^{II}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3053, 1623, 1608, 1595, 1518, 1502, 1471, 1438, 1411, 1311, 1274, 1205, 1125, 1038, 1004, 939, 920, 829, 811, 783, 768, 755, 745, 712, 478, 415 cm^{-1} .

HR-MS (ESI): $\text{C}_{14}\text{H}_6\text{BrCl}_2\text{N}_7\text{O}_2$: ber. 475.9041 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,

gef. 475.9035.

4.4.31 Synthese von 5-Phenylpyrazyl-2-amin (91a)



Es werden in einem Schlenkkolben 2-Amino-5-brompyrazin (**90a**) (0.870 g, 5.00 mmol) und Phenylboronsäure (0.616 g, 5.05 mmol) vorgelegt. Es wird drei Mal evakuiert. Nun werden tr. 1,4-Dioxan (12 mL), entionisiertes Wasser (2.2 mL, 125 mmol) und Natriumcarbonat (1.113 g, 10.50 mmol) hinzugefügt und das ganze vier Mal durch Freeze-Pump-Thaw entgast. Nun wird Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0.289 g, 0.250 mmol) hinzugegeben und bei 80 °C 24 h gerührt. Nach beendeter Reaktion wird bei Rt. Ethylacetat (50 mL) zugegeben und mit Wasser (4 x 20 mL) extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, mit Kieselgel (1 g) versetzt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wird säulenchromatographisch (30 g Kieselgel, PE:EE, 3:8) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.726 g (4.24 mmol, 85%), blassgelber Feststoff.

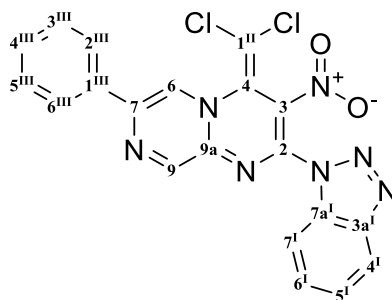
Es wird 2-Aminopyrimidinyl-4,6-diol (0.064 g, 0.500 mmol) mit Wasser (10 mL) versetzt. Es wird Natriumhydroxid (0.040 g, 1.000 mmol) und Palladium(II)-acetat (0.056 g, 0.250 mmol) zugegeben und auf 65 °C erwärmt, bis sich eine klare Lösung bildet. Die Lösung wird mit Wasser (30 mL) verdünnt. Es werden Natriumcarbonat (2.65 g,

25.00 mmol), Phenylboronsäure (0.732 g, 6.00 mmol) und 2-Amino-5-brompyrazin (**90a**) (0.870 g, 5.00 mmol) zugegeben und unter Rf. für 7 d gerührt. Die Lösung wird bei Rt. mit Ethylacetat (5 x 10 mL) extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, mit 1 g Kieselgel versetzt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wird säulenchromatographisch (30 g Kieselgel, PE:EE, 3:8) aufgearbeitet.

Ausbeute: 0.622 g (3.63 mmol, 73%), blassgelber Feststoff.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.50 (d, $J_{H,H}$ = 1.5 Hz, 1H, 6), 7.96 (d, $J_{H,H}$ = 1.5 Hz, 1H, 3), 7.94 – 7.85 (m, 2H, 6^I, 2^I), 7.48 – 7.37 (m, 2H, 5^I, 3^I), 7.36 – 7.21 (m, 1H, 4^I), 6.55 (s, 2H, NH₂) ppm.

4.4.32 Synthese von 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-7-phenyl-4*H*-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidin (**91**)



Es werden zwei Stickstoffkolben im Vakuum auf >100 °C erwärmt. Nach Abkühlen auf Rt. werden die Kolben mit Stickstoff gespült.

Kolben 1 wird mit 2-Amino-5-phenylpyrazin (**91a**) (0.577 g, 3.37 mmol) befüllt und drei Mal evakuiert. Es wird tr. THF (30 mL) hinzugegeben und auf 0 °C gekühlt. Jetzt wird Natriumhydrid (60%, 0.135 g, 3.37 mmol) hinzugegeben und die Suspension 1 h bei Rt. gerührt.

Kolben 2 wird mit 1,1'-(3,4,4-Trichlor-2-nitrobuta-1,3-dien-1,1-diyl)bis(1*H*-benzotriazol) (**35**) (1.337 g, 3.06 mmol) befüllt und drei Mal evakuiert. Danach wird tr. THF (30 mL) hinzugegeben und auf 0 °C gekühlt.

Die Lösung aus Kolben 1 wird zur Lösung in Kolben 2 langsam bei 0 °C getropft. Nach 4 h wird das Lösungsmittel über einen Stickstoffstrom entfernt und Methanol (30 mL) zugegeben. Es wird 15 min gerührt und anschließend Wasser (30 mL) zugegeben. Es wird für weitere 30 min gerührt. Der entstandene Feststoff wird über eine Glasfilterfritte abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.812 g (1.795 mmol, 59%), (PE:EE, 1:1, $R_f = 0.35$), roter Feststoff.

Smp.: 193 °C (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.49$ (d, $J_{H,H} = 1.1$ Hz, 1H, 6), 9.32 (d, $J_{H,H} = 1.1$ Hz, 1H, 9), 8.26 – 8.23 (m, 1H, 4^I), 8.21 – 8.17 (m, 2H, 2^{III}, 6^{III}), 8.03 – 7.97 (m, 1H, 7^I), 7.74 (ddd, $J_{H,H} = 8.2, 6.8, 1.0$ Hz, 1H, 6^I), 7.58 (dd, $J_{H,H} = 8.2, 6.8$ Hz, 3H, 5^I, 3^{III}, 5^{III}), 7.55 – 7.51 (m, 1H, 4^{III}) ppm.

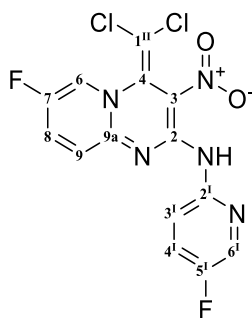
^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 149.1$ (+, 1C, 9), 147.9 (o, 1C, 2), 145.4 (o, 1C, 3a^I), 144.5 (o, 1C, 7), 143.2 (o, 1C, 9a), 133.9 (o, 1C, 1^{III}), 132.1 (o, 1C, 7a^I), 130.1 (+, 1C, 4^{III}), 129.5 (+, 1C, 6^I), 129.2 (+, 2C, 3^{III}, 5^{III}), 126.2 (+, 2C, 2^{III}, 6^{III}), 125.5 (+, 1C, 5^I), 124.4 (+, 1C, 6), 124.4 (o, 1C, 4), 122.2 (o, 1C, 3), 119.8 (+, 1C, 4^I), 112.9 (+, 1C, 7^I), 103.7 (o, 1C, 1^{II}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3057, 1608, 1526, 1510, 1494, 1474, 1414, 1308, 1287, 1256, 1191, 1120, 1053, 1038, 938, 829, 815, 767, 745, 689, 651, 628, 609, 589, 568, 542, 486, 432$ cm⁻¹.

HR-MS (ESI): C₂₀H₁₁Cl₂N₇O₂: ber. 474.0243 für [M + Na]⁺,

gef. 474.0245.

4.4.33 Synthese von 4-(Dichlormethylen)-7-fluor-*N*-(5-fluorpyrid-2-yl)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidyl-2-amin (96a)



Zu einer Lösung von 1,1'-(3,4,4-Trichlor-2-nitrobuta-1,3-dien-1,1-diyl)bis(1*H*-1,2,4-triazol) (**48**) (1.000 g, 2.97 mmol) in tr. THF (25 mL) bei 0 – 10 °C werden unter Rühren 2-Amino-5-fluorpyridin (**98**) (0.733 g, 6.54 mmol) innerhalb von 5 min unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Das Gemisch wird 16 h gerührt. Das Lösungsmittel wird über einen Stickstoffstrom entfernt und der Rückstand mit Wasser (20 mL) 1 h behandelt. Der Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser (3 x 8 mL) und kaltem Methanol (0 °C, 3 x 5 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0.618 g (1.600 mmol, 54%), gelb-oranger Feststoff.

Smp.: 156 °C (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ = 11.61 (s, 1H, NH), 9.08 (dd, $J_{\text{H,F}}$ = 4.4 Hz, $J_{\text{H,H}}$ = 2.8 Hz, 1H, 6), 8.57 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 9.2 Hz, $J_{\text{H,F}}$ = 4.1 Hz, 1H, 3^I), 8.38 (d, $J_{\text{H,F}}$ = 3.1 Hz, 1H, 4^I), 8.18 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 10.0, 2.8 Hz, $J_{\text{H,F}}$ = 7.3 Hz, 1H, 8), 7.90 – 7.74 (m, 1H, 6^I), 7.56 (dd, $J_{\text{H,F}}$ = 9.8 Hz, $J_{\text{H,H}}$ = 5.3 Hz, 1H, 9) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 156.2 (o, d, $J_{\text{C,F}}$ = 249.8 Hz, 1C, 5^I), 152.2 (o, d, $J_{\text{C,F}}$ = 240.1 Hz, 1C, 7), 152.1 (o, 1C, 2), 149.8 (o, 1C, 9a), 147.3 (o, 1C, 2^I), 135.9 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 25.3 Hz, 1C, 4^I), 133.2 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 23.1 Hz, 1C, 8), 126.1 (o, 1C, 4), 125.4 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 19.5 Hz, 1C, 6^I), 125.0 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 40.8 Hz, 1C, 6), 123.8 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 8.0 Hz, 1C, 9), 117.7 (o, 1C, 3), 116.9 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 4.4 Hz, 1C, 3^I), 102.1 (o, 1C, 1^{II}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3120, 3068, 3055, 1655, 1634, 1602, 1592, 1562, 1547, 1506, 1495, 1454, 1405, 1387, 1356, 1343, 1307, 1279, 1262, 1241, 1222, 1198, 1155, 1131, 1092, 1020, 1014, 1001, 969, 953, 916, 890, 856, 847, 828, 817, 797, 782, 749, 729, 720, 710, 685, 666, 647, 631, 617, 609, 588, 528, 518, 480, 436, 422, 403 cm^{-1} .

MS (DEP, 70 eV): m/z (%) = 387 (5) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 322 (8) $[\text{M} - \text{NO}_2\text{F}]^+$, 291 (29), 257 (68) $[\text{M} - \text{CCl}_2\text{NO}_2]^+$, 149 (10), 96 (100).

ESI-MS (30 eV): m/z (%) = 795 (8) $[2\text{M} + \text{Na}]^+$, 408 (15) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

HR-MS (ESI): $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_2\text{Cl}_2\text{F}_2$: ber. 407.9843 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,

gef. 407.9844.

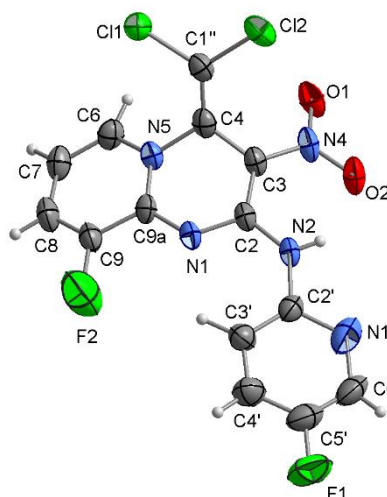
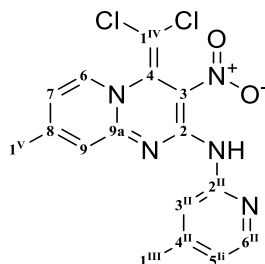


Abbildung 18: Kristallstruktur von 4-(Dichlormethylen)-7-fluor-*N*-(5-fluorpyrid-2-yl)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidyl-2-amin (**96a**).

Summenformel	C ₁₄ H ₇ Cl ₂ F ₂ N ₅ O ₂
Molekulargewicht / [g/mol]	386.14
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe / Z	C1c1 (Nr. 9) /
<i>a</i> [Å]	12.303(2)
<i>b</i> [Å]	15.801(2)
<i>c</i> [Å]	8.304(1)
β [°]	98.06(1)
<i>V</i> [Å ³]	1598.3(4)
<i>D</i> _{calc} [g/cm ³]	1.605
λ (MoK α) [Å]	0.71069
μ (MoK α) [mm ⁻¹]	0.447
<i>F</i> (000)	776
<i>T</i> [K]	223(2)
$\theta_{\min, \max}$ [°]	2.11 – 25.68
<i>h</i> _{min} , <i>h</i> _{max} , <i>k</i> _{min} , <i>k</i> _{max} , <i>l</i> _{min} , <i>l</i> _{max} ,	-14, 14, -19, 19, -9, 10
Gemessene Reflexe	11954
Symmetrieunabhängige Reflexe	2722
Daten / Parameter	2722 / 255
<i>R</i> 1 / <i>wR</i> 2-Werte [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.0511 / 0.1350

$R1 / wR2$ -Werte [alle Daten]	0.0511 / 0.1388
GooF (F^2)	1.025
$\Delta\rho_{\text{fin}}$ (max / min) [$\text{e } \text{\AA}^{-3}$]	-0.535 / 0.278

4.4.34 Synthese von 4-(Dichlormethylen)-7-fluor-*N*-(5-fluorpyrid-2-yl)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidyl-2-amin (96b)



Zu einer Lösung von 1,1'-(3,4,4-Trichlor-2-nitrobuta-1,3-dien-1,1-diyl)bis(1*H*-1,2,4-triazol) (**48**) (1.500 g, 4.46 mmol) in tr. THF (37 mL) bei 0 – 10 °C werden unter Rühren 2-Amino-4-methylpyridin (**97**) (1.446 g, 13.37 mmol) innerhalb von 5 min unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Das Gemisch wird 8 h gerührt. Das Lösungsmittel wird über einen Stickstoffstrom entfernt und der Rückstand wird mit Wasser (20 mL) 1 h behandelt. Der Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser (3 x 8 mL) und kaltem Methanol (-20 °C, 5 x 5 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Produkt ist schlecht in DMSO und Methanol löslich aber relativ gut in CDCl_3 . (16 mg/mL).

Ausbeute: 1.31 g (3.460 mmol, 78%), gelber Feststoff.

Smp.: 205 °C (Zers.).

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 11.65 (s, 1H, N-H), 8.25 – 8.20 (m, 2H, 3^{II}, 6^{II}), 7.99 (d, $J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 1H, 6), 7.09 (s, 1H, 9), 6.92 – 6.88 (m, 1H, 5^{II}), 6.76 (dd, $J_{\text{H,H}} = 7.0, 1.9$, 1H, 7), 2.45 (s, 3H, 1^V), 2.42 (s, 3H, 1^{III}) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ = 153.4 (o, 1C, 9a), 153.4 (o, 1C, 2), 151.8 (o, 1C, 8), 151.5 (o, 1C, 2^{II}), 149.1 (o, 1C, 4^{II}), 148.3 (+, 1C, 6^{II}), 135.4 (+, 1C, 6), 126.4 (o, 1C, 4), 121.8 (+, 1C, 9), 121.4 (+, 1C, 5^{II}), 117.9 (o, 1C, 3), 117.2 (+, 1C, 3^{II}), 115.8 (+, 1C, 7), 103.1 (o, 1C, 1^{IV}), 22.0 (+, 1C, 1^V), 21.8 (+, 1C, 1^{III})

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3201, 3079, 3036, 1640, 1604, 1560, 1483, 1359, 1290, 1239, 1220, 1191, 1149, 1109, 1093, 981, 883, 811, 745, 713, 652, 579, 518, 452, 417 cm^{-1} .

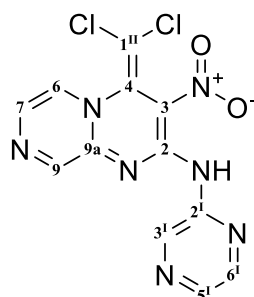
MS (DEP, 70 eV): m/z (%) = 311 (5) $[M-C_4H_5N]^+$, 275 (10), 249 (30) $[M-CCl_2NO_2]^+$, 245 (84), 218 (40), 183 (27).

ESI-MS (30 eV): m/z (%) = 779 (60) $[2M+Na]^+$, 400 (35) $[M+Na]^+$.

HR-MS (ESI): $C_{16}H_{13}N_5O_2Cl_2$: ber. 378.0525 für $[M+H]^+$,

gef. 378.0527.

4.4.35 Synthese von 4-(Dichlormethylen)-3-nitro-*N*-(pyrazin-2-yl)-4*H*-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidyl-2-amin (**96c**)



Zu einer Lösung von 1,1'-(3,4,4-Trichlor-2-nitrobuta-1,3-dien-1,1-diyl)bis(1*H*-pyrazol) (**47**) (0.800 g, 2.391 mmol) in tr. Diethylether (50 mL) bei 0 °C werden unter Rühren Pyrazin-2-amin (**87**) (0.500 g, 5.26 mmol) innerhalb von 5 min unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Das Gemisch wird 6 h gerührt. Das Lösungsmittel wird über einen Stickstoffstrom entfernt und der Rückstand wird mit Wasser (50 mL) 1 h behandelt. Der Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser (3 x 10 mL) und kaltem Methanol (0 °C, 4 x 5 mL) gewaschen. Der Feststoff wird in Methanol umkristallisiert und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 0.530 g (1.505 mmol, 63%), gelber Feststoff.

Smp.: 127 °C (Zers.).

1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ = 11.50 (s, 1H, NH), 9.69 (d, $J_{H,H}$ = 1.3 Hz, 1H, 3^I), 9.01 (d, $J_{H,H}$ = 1.1 Hz, 1H, 9), 8.60 (dd, $J_{H,H}$ = 4.5, 1.1 Hz, 1H, 7), 8.48 (d, $J_{H,H}$ = 2.8 Hz, 1H, 6^I), 8.47 (dd, $J_{H,H}$ = 2.8, 1.3 Hz, 1H, 5^I), 8.22 (d, $J_{H,H}$ = 4.5 Hz, 1H, 6) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 152.8 (o, 1C, 2), 149.5 (+, 1C, 9), 147.5 (o, 1C, 2^I), 144.5 (o, 1C, 9a), 142.8 (+, 1C, 6^I), 140.7 (+, 1C, 5^I), 138.6 (+, 1C, 3^I), 132.3 (+, 1C, 6), 127.0 (+, 1C, 7), 124.5 (o, 1C, 4), 117.7 (o, 1C, 3), 103.0 (o, 1C, 1^{II}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3331, 3146, 3058, 3013, 2974, 2709, 2102, 2085, 1873, 1656, 1584, 1530, 1480, 1425, 1340, 1316, 1204, 1058, 1001, 811, 504, 434, 416 cm^{-1} .

HR-MS (ESI): $C_{12}H_8N_3O_4Cl_2FS$: ber. 373.9931 für $[M + Na]^+$,

gef. 373.9936.

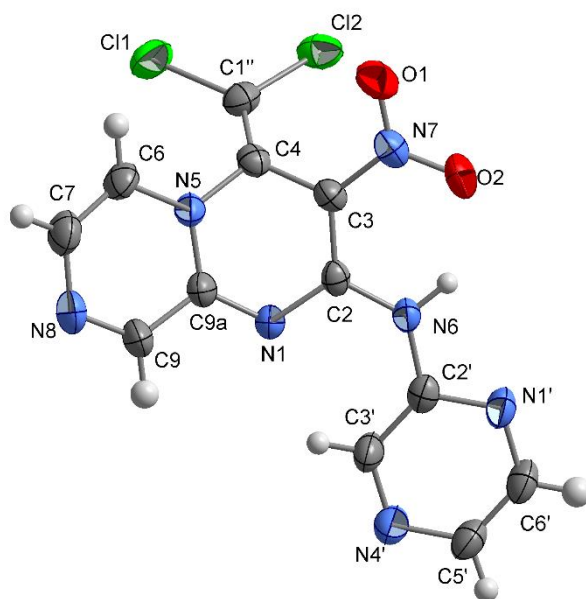
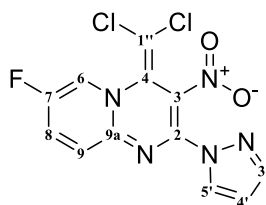


Abbildung 19: Kristallstruktur von Synthese von 4-(Dichlormethylen)-3-nitro-*N*-(pyrazin-2-yl)-4*H*-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidin-2-amin (**96c**).

Summenformel	$C_{12}H_7Cl_2N_7O_2$
Molekulargewicht / [g/mol]	352.14
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe / Z	$P2_1/n$ (Nr. 14) / 4
a [Å]	10.171(1)
b [Å]	11.096(2)
c [Å]	12.302(2)
β [°]	95.15(1)
V [Å ³]	1416.4(4)
D_{calc} [g/cm ³]	1.651
λ (MoK α) [Å]	0.71069
μ (MoK α) [mm ⁻¹]	0.480
$F(000)$	712
T [K]	223(2)
$\Theta_{min,max}$ [°]	2.45 – 25.68
$h_{min}, h_{max}, k_{min}, k_{max}, l_{min}, l_{max}$	-12, 11, -13, 13, -15, 14

Gemessene Reflexe	21418
Symmetrieunabhängige Reflexe	2694
Daten / Parameter	2694 / 236
$R1$ / $wR2$ -Werte [$I > 2\sigma(I)$]	0.0537 / 0.1090
$R1$ / $wR2$ -Werte [alle Daten]	0.0862 / 0.1209
GooF (F^2)	1.066
$\Delta\rho_{\text{fin}}$ (max / min) [$\text{e } \text{\AA}^{-3}$]	-0.397 / 0.313

4.4.36 Synthese von 4-(Dichlormethylen)-7-fluor-3-nitro-2-(1H-pyrazol-1-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin (**99a**)



Zu einer Lösung von 1,1'-(3,4,4-Trichlor-2-nitrobuta-1,3-dien-1,1-diyl)bis(1H-pyrazol) (**47**) (1.00 g, 2.99 mmol) in tr. Diethylether (15 mL) bei -20°C werden unter Rühren 2-Amino-5-fluorpyridin (**98**) (0.704 g, 6.28 mmol) innerhalb von 5 min unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Das Gemisch wird 2 h gerührt. Das Lösungsmittel wird über einen Stickstoffstrom entfernt und der Rückstand mit Wasser (20 mL) 1 h behandelt. Der Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser (8 mL) und kaltem Methanol (5 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Anschließend wird der Feststoff in DCM gelöst und auf 0.5 g Kieselgel aufgetragen. Es wird mit 50 g Kieselgel und einem Laufmittelgradienten (DCM:EE 1:0; 100:1, 10:1, 10:4) säulenchromatographisch aufgereinigt. Dabei wird als Nebenprodukt 0.611 g **96a** gewonnen.

Ausbeute: 0.070 g (0.21 mmol, 7%), (DCM, $R_f = 0.10$), gelber Feststoff.

Smp.: 130°C (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.30$ (ddd, $J_{\text{H,F}} = 4.4$ Hz, $J_{\text{H,H}} = 2.8, 0.5$ Hz, 1H, 6), 8.31 (ddd, $J_{\text{H,F}} = 7.3$ Hz, $J_{\text{H,H}} = 9.9, 2.8$ Hz, 1H, 8), 8.21 (dd, $J_{\text{H,H}} = 2.7, 0.7$ Hz, 1H, 5¹), 7.86 (dd, $J_{\text{H,H}} = 1.6, 0.7$ Hz, 1H, 3¹), 7.78 – 7.69 (m, 1H, 9), 6.57 (dd, $J_{\text{H,H}} = 2.7, 1.6$, 1H, 4¹).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 154.2$ (o, d, $J_{\text{C,F}} = 243.2$ Hz, 1C, 7), 150.8 (o, 1C, 2), 149.1 (o, 1C, 9a), 143.5 (+, 1C, 3¹), 133.1 (+, d, $J_{\text{C,F}} = 22.6$ Hz, 1C, 8), 131.4 (+, 1C, 5¹),

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ = 126.1 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 2.2 Hz, 1C, 6), 125.9 (o, 1C, 3), 124.5 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 8.2 Hz, 1C, 9), 120.8 (o, 1C, 4), 108.6 (+, 1C, 4^I), 99.5 (o, 1C, 1^{II}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3082, 1654, 1604, 1550, 1507, 1454, 1396, 1338, 1312, 1275, 1211, 1122, 1034, 973, 923, 826, 747, 729, 627, 535, 420 cm^{-1} .

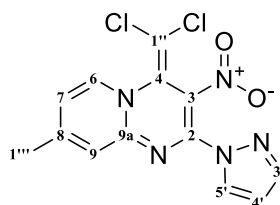
MS (DEP, 70 eV): m/z (%) = 341 (3), 278 (10), 248 (75), 221 (25).

ESI-MS (30 eV): m/z (%) = 364 (90) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 707 (50) $[2\text{M} + \text{Na}]^+$.

HR-MS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{N}_5\text{O}_2\text{Cl}_2\text{F}$: ber. 363.9780 $[\text{M} + \text{Na}]^+$,

gef. 363.9781.

4.4.37 Synthese von 4-(Dichlormethylen)-8-methyl-3-nitro-2-(1H-pyrazol-1-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin (99b)



Zu einer Lösung von 1,1'-(3,4,4-Trichlor-2-nitrobuta-1,3-dien-1,1-diyl)bis(1H-pyrazol) (**47**) (1.00 g, 2.99 mmol) in tr. Diethylether (15 mL) bei 0 °C werden unter Rühren 2-Amino-4-methylpyridin (**97**) (0.679 g, 6.28 mmol) innerhalb von 5 min unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Das Gemisch wird 2 h gerührt. Das Lösungsmittel wird über einen Stickstoffstrom entfernt und der Rückstand mit Wasser (20 mL) 1 h behandelt. Der Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser (8 mL) und kaltem Methanol (0 °C, 5 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0.914 g (2.70 mmol, 90%), (R_f = 0.36, PE:EE, 1:1), gelber Feststoff.

Smp.: 130 °C (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 8.77 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 6.9 Hz, 1H, 6), 8.18 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 2.7, 0.7 Hz, 1H, 5'), 7.84 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 1.6, 0.7 Hz, 1H, 3'), 7.55 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 1.8, 0.8, 0.8 Hz, 1H, 9), 7.38 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 6.9, 1.9 Hz, 1H, 7), 6.56 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 2.7, 1.6 Hz, 1H, 4'), 2.51 (s, 1H, 1'') ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 156.0 (o, 1C, 8), 151.3 (o, 1C, 2), 150.2 (o, 1C, 9a), 143.4 (+, 1C, 3'), 137.2 (+, 1C, 6), 131.3 (+, 1C, 5'), 126.4 (o, 1C, 4), 121.9 (+, 1C, 9), 120.0 (+, 1C, 7), 119.9 (o, 1C, 3), 108.4 (+, 1C, 4'), 100.3 (+, 1C, 1''), 21.3 (+, 1C, 1''') ppm.

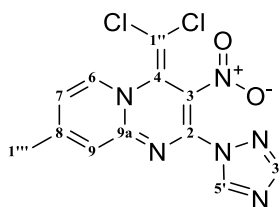
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 1639, 1505, 1481, 1415, 1376, 1309, 1275, 1213, 1148, 1032, 969, 916, 872, 851, 811, 758, 743, 730, 690, 633, 5936 cm^{-1} .

ESI-MS (30 eV): m/z (%) = 360 (40) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 699 (100) $[2\text{M} + \text{Na}]^+$.

HR-MS (ESI): $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2\text{Cl}_2$: ber. 360.0026 $[\text{M} + \text{H}]^+$,

gef. 360.0030.

4.4.38 Synthese von 4-(Dichlormethylen)-8-methyl-3-nitro-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**99c**)



Zu einer Lösung von 1,1'-(3,4,4-Trichlor-2-nitrobuta-1,3-dien-1,1-diyl)bis(1*H*-1,2,4-triazol) (**48**) (1.50 g, 4.46 mmol) in tr. Diethylether (15 mL) bei 0 °C werden unter Rühren 2-Amino-4-methylpyridin (**97**) (0.964 g, 8.91 mmol) innerhalb von 5 min unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Das Gemisch wird 2 h gerührt. Das Lösungsmittel wird über einen Stickstoffstrom entfernt und der Rückstand wird mit Wasser (20 mL) 1 h behandelt. Der Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser (8 mL) und kaltem Methanol (0 °C, 5 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.31 g (3.86 mmol, 87%), (R_f = 0.36, PE:EE, 1:1), oranger Feststoff.

Smp. (DSC): 155 °C.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 9.00 (s, 1H, 5'), 8.81 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 6.8 Hz, 1H, 6), 8.28 (s, 1H, 3'), 7.62 – 7.55 (m, 1H, 9), 7.44 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 6.9, 1.9 Hz, 1H, 7), 2.53 (s, 1H, 1'') ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 156.5 (o, 1C, 8), 152.7 (+, 1C, 3'), 150.2 (o, 1C, 9a), 148.4 (o, 1C, 2), 146.2 (+, 1C, 5'), 137.5 (+, 1C, 6), 125.9 (o, 1C, 4), 122.1 (+, 1C, 9), 120.6 (+, 1C, 7), 120.2 (o, 1C, 3), 102.3 (o, 1C, 1''), 21.3 (+, 1C, 1''') ppm.

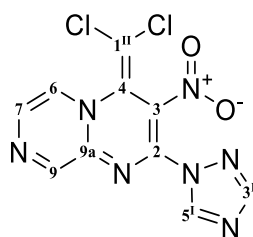
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3114, 3070, 1638, 1541, 1500, 1480, 1447, 1433, 1416, 1385, 1328, 1294, 1279, 1268, 1214, 1188, 1149, 1129, 1118, 1024, 984, 971, 965, 949, 926, 870, 853, 822, 810, 798, 742, 725, 681, 665, 650, 642 cm^{-1} .

ESI-MS (30 eV): m/z (%) = 361 (35) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

HR-MS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_6\text{O}_2\text{Cl}_2$: ber. 360.9983 $[\text{M} + \text{Na}]^+$,

gef. 360.9982.

4.4.39 Synthese von 4-(Dichlormethylen)-3-nitro-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-4H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin (99d)



Unter Stickstoffatmosphäre wird in einen zuvor ausgeheizten und evakuierten Kolben 1,1'-(3,4,4-Trichlor-2-nitrobuta-1,3-dien-1,1-diyl)bis(1H-1,2,4-triazol) (**48**) (2.004 g, 5.95 mmol) in tr. Diethylether (30 mL) gelöst und bei -10 °C 2-Aminopyrazin (**87**) (0.396 g, 4.16 mmol) gegeben. Es wird 1 h bei -10 °C gerührt. Die Suspension wird über einen Stickstoffstrom eingeeengt und Methanol (30 mL) hinzugegeben. Es wird 2 h unter Rückfluss gerührt und anschließend bei Rt. Wasser (50 mL) hinzugegeben. Der entstandene rote Feststoff wird über eine Glasfilterfritte abgesaugt, mit Wasser (3 x 15 mL) und kaltem Methanol (0 °C, 4 x 5 mL) gewaschen.

Ausbeute: 0.971 g (2.98 mmol, 72%), (R_f = 0.37, PE:EE 1:1), roter Feststoff.

Smp.: 147 °C (Zers.).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 9.10 (s, 1H, 5^I), 9.08 (d, $J_{H,H}$ = 1.1 Hz, 1H, 9), 8.79 (dd, $J_{H,H}$ = 4.4, 1.1 Hz, 1H, 7), 8.51 (d, $J_{H,H}$ = 4.4 Hz, 1H, 6), 8.33 (s, 1H, 3^I) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 153.0 (+, 1C, 5^I), 149.5 (+, 1C, 9), 147.8 (o, 1C, 9a), 146.6 (+, 1C, 3^I), 144.1 (o, 1C, 2), 135.7 (+, 1C, 6), 127.7 (+, 1C, 7), 124.0 (o, 1C, 4), 120.7 (o, 1C, 3), 104.0 (o, 1C, 1^{II}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3094, 1630, 1541, 1472, 1387, 1314, 1277, 1243, 1197, 1107, 1046, 1013, 979, 945, 891, 826, 796, 747, 726, 697, 670, 642, 606, 549, 472, 413 cm^{-1} .

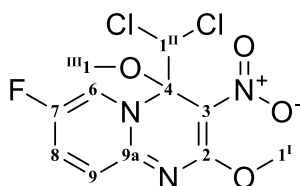
MS (DEP, 20 eV): m/z (%) = 326 (10), 262 (40), 232 (100), 204 (90), 170 (50), 120 (40).

ESI-MS (30 eV): m/z (%) = 326 (100) $[M + H]^+$.

HR-MS (ESI): $C_{10}H_5N_7O_2Cl_2$: ber. 347.9779 für $[M + Na]^+$,

gef. 347.9780.

4.4.40 Synthese von 4-(Dichlormethyl)-7-fluor-2,4-dimethoxy-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (101)



Zu einer Lösung von 1,1'-(3,4,4-Trichlor-2-nitrobuta-1,3-dien-1,1-diyl)bis(1*H*-pyrazol) (**47**) (1.000 g, 2.99 mmol) in Methanol (15 mL) bei 0 °C wird unter Rühren eine auf 0 °C gekühlte Lösung von 2-Amino-5-fluorpyridin (**98**) (0.352 g, 3.14 mmol) in Methanol (15 mL) innerhalb von 5 min gegeben. Das Gemisch wird für 10 h bei Rt. gerührt und anschließend am Rotationsverdampfer eingengt und mit Wasser versetzt. Der entstehende Feststoff wird über eine Glasfilterfritte abgesaugt und in Chloroform (300 mL) gelöst. Es wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, Kieselgel (1 g) zugegeben und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wird säulenchromatographisch (40 g Kieselgel, PE:EE, 10:1, 2:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.166 g (0.491 mmol, 17%), gelber Feststoff.

Smp. : 161 °C (Zers.).

1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.58 (dd, $J_{H,F}$ = 5.0 Hz, $J_{H,H}$ = 2.9 Hz, 1H, 6), 8.20 (ddd, $J_{H,F}$ = 6.8 Hz, $J_{H,H}$ = 9.7, 2.9 Hz, 1H, 8), 7.36 (dd, $J_{H,H}$ = 9.7 Hz, $J_{H,F}$ = 5.3 Hz, 1H, 9), 7.01 (s, 1H, 1^{II}), 3.93 (s, 3H, 1^I), 3.33 (s, 3H, 1^{III}) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 163.0 (o, 1C, 2), 152.8 (o, d, $J_{C,F}$ = 241.0 Hz, 1C, 7), 151.0 (o, 1C, 9a), 134.4 (+, d, $J_{C,F}$ = 23.1 Hz, 1C, 8), 125.2 (+, d, $J_{C,F}$ = 7.3 Hz, 1C, 9), 121.0 (+, d, $J_{C,F}$ = 40.8 Hz, 1C, 6), 99.2 (o, 1C, 3), 97.2 (o, 1C, 4), 73.8 (+, 1C, 1^{II}), 54.4 (+, 1C, 1^I), 52.7 (+, 1C, 1^{III}) ppm.

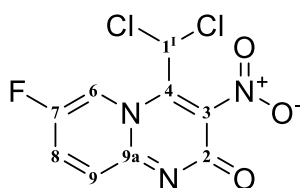
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3129, 3096, 3068, 2999, 2956, 1657, 1531, 1510, 1454, 1419, 1378, 1334, 1307, 1251, 1178, 1140, 1107, 1051, 1000, 924, 903, 863, 782, 770, 740, 719, 663, 612, 539, 466, 443, 413 cm^{-1} .

ESI-MS (30 eV): m/z (%) = 360 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

HR-MS (ESI): $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl}_2\text{F}$: ber. 359.9925 $[\text{M} + \text{Na}]^+$,

gef. 359.9927.

4.4.41 Synthese von 4-(Dichlormethyl)-7-fluor-3-nitro-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-on (100)



Zu einer Lösung von 1,1'-(3,4,4-Trichlor-2-nitrobuta-1,3-dien-1,1-diyl)bis(1*H*-pyrazol) (**47**) (0.600 g, 1.794 mmol) in Methanol (10 mL) bei 0 °C wird unter Rühren eine auf 0 °C gekühlte Lösung von 2-Amino-5-fluorpyridin (**98**) (0.211 g, 1.883 mmol) in Methanol (15 mL) innerhalb von 5 min. gegeben. Das Gemisch wird 8 h bei 60 °C gerührt und anschließend am Rotationsverdampfer eingedunstet und mit Wasser versetzt. Der entstehende Feststoff wird über eine Glasfilterfritte abgesaugt und in Chloroform (300 mL) gelöst. Es wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, Kieselgel (0.7 g) zugegeben und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wird säulenchromatographisch (40 g Kieselgel, PE:EE, 9:1, 8:2, 7:3) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.071 g (0.243 mmol, 14%), gelber Feststoff.

Smp.: 160 °C (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 9.22 (ddd, $J_{\text{H,H}} = 2.8, 0.7$ Hz, $J_{\text{H,F}} = 4.5$ Hz, 1H, 6), 8.45 (ddd, $J_{\text{H,H}} = 9.8, 2.8$ Hz, $J_{\text{H,F}} = 7.1$ Hz, 1H, 8), 8.17 (ddd, $J_{\text{H,H}} = 9.8, 0.7$ Hz, $J_{\text{H,F}} = 5.2$ Hz, 1H, 9), 7.57 (s, 1H, 1^H) ppm.

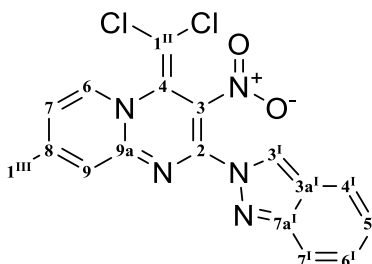
^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 155.6 (d, $J_{\text{C,F}} = 246.6$ Hz, 7), 153.1 (o, 1C, 2), 150.9 (o, 1C, 4), 148.8 (o, 1C, 9a), 133.2 (+, d, $J_{\text{C,F}} = 24.5$ Hz, 1C, 8), 129.1 (+, d, $J_{\text{C,F}} = 8.2$ Hz, 1C, 9), 124.9 (o, 1C, 3), 116.8 (+, d, $J_{\text{C,F}} = 42.1$ Hz, 1C, 6), 67.1 (+, 1C, 1^H) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3124, 3086, 3069, 1699, 1650, 1522, 1456, 1347, 1286, 1256, 1195, 1115, 1042, 960, 834, 797, 752, 695, 660, 549 cm^{-1} .

HR-MS (ESI): $\text{C}_9\text{H}_4\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}_2\text{F}$: ber. 313.9506 $[\text{M} + \text{Na}]^+$,

gef. 313.9511.

4.4.42 Synthese von 4-(Dichlormethylen)-2-(2*H*-indazol-2-yl)-8-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (103b)



Ein Stickstoffkolben wird im Vakuum auf $>100\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Rt. wird der Kolben mit Stickstoff geflutet. Es wird 2,2'-(3,4,4-Trichlor-2-nitrobuta-1,3-dien-1,1-diyl)bis(2*H*-indazol) (**46**) (0.777 g, 1.788 mmol) zugegeben und drei Mal evakuiert. Dann wird tr. THF (25 mL) zugegeben und die Lösung auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Nun wird portionsweise 2-Amino-4-methylpyridin (**97**) (0.406 g, 3.75 mmol) zugegeben. Die Lösung wird bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 2 h gerührt. Danach wird die Reaktion 2.5 h bei Rt. gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser (40 mL) und konz. Salzsäure (1 mL) abgebrochen. Nachdem 1 h gerührt wurde, wird der entstandene Feststoff über eine Glasfilterfritte abgesaugt, mit Wasser (3 x 15 mL) und kaltem Methanol ($0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 3 x 4 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 0.583 g (1.501 mmol, 84%), oranger Feststoff.

Smp.: $149\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 8.83 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 6.9 Hz, 1H, 6), 8.74 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 1.0 Hz, 1H, 3^I), 7.78 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.6, 1.1 Hz, 1H, 4^I), 7.70 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.9, 1.0 Hz, 1H, 7^I), 7.66 – 7.61 (m, 1H, 9), 7.45 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 6.9, 1.9, 0.5 Hz, 1H, 7), 7.33 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.8, 6.5, 1.1 Hz, 1H, 6^I), 7.11 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.5, 6.5, 0.8 Hz, 1H, 5^I), 2.54 (s, 1H, 1^{'''}) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 156.4 (o, 1C, 8), 152.0 (o, 1C, 2), 150.1 (o, 1C, 9a), 149.9 (o, 1C, 7a^I), 137.5 (+, 1C, 6), 127.8 (+, 1C, 6^I), 126.2 (o, 1C, 4), 125.2 (+, 1C, 3^I),

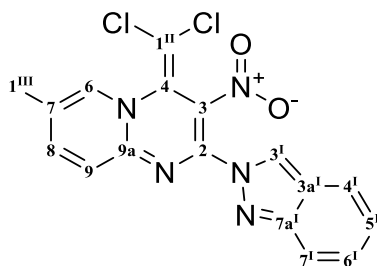
122.8 (+, 1C, 5^I), 122.2 (+, 1C, 9), 121.7 (o, 1C, 3a^I), 121.6 (+, 1C, 4^I), 120.5 (+, 1C, 7), 120.1 (o, 1C, 3), 118.1 (+, 1C, 7^I), 101.9 (o, 1C, 1^{II}), 21.3 (+, 1C, 1^{III}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3139, 3068, 1634, 1615, 1521, 1503, 1456, 1433, 1412, 1373, 1323, 1299, 1213, 1176, 1127, 1012, 984, 971, 908, 854, 790, 758, 740, 723, 686, 643, 593, 543, 469 cm⁻¹.

HR-MS (ESI): C₁₇H₁₁Cl₂N₅O₂: ber. 410.0182 für [M + Na]⁺,

gef. 410.0182.

4.4.43 Synthese von 4-(Dichlormethylen)-2-(2*H*-indazol-2-yl)-7-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (103a)



Ein Stickstoffkolben wird im Vakuum auf >100 °C erhitzt. Nach abkühlen auf Rt. wird 2,2'-(3,4,4-Trichlor-2-nitrobuta-1,3-dien-1,1-diyl)bis(2*H*-indazol) (**46**) (0.919 g, 2.114 mmol) zugegeben und der Kolben drei Mal evakuiert. Unter Kühlung im Eiswasserbad wird tr. THF (25 mL) zugegeben. Nun wird portionsweise 2-Amino-5-methylpyridin (0.480 g, 4.44 mmol) zugegeben. Die Lösung wird bei 0 °C 1 h gerührt. Danach wird die Reaktion 2 h bei Rt. gerührt. Zum Abbruch der Reaktion werden Wasser (40 mL) versetzt mit konz. Salzsäure (2 mL) zugegeben und 1 h gerührt. Der entstandene Feststoff wird über eine Glasfilterfritte abgesaugt, mit Wasser (3 x 15 mL) und anschließend Methanol (-10 °C, 4 x 3 mL) gewaschen. Der Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 0.586 g (1.510 mmol, 71%), oranger Feststoff.

Smp.: 163 °C (Zers.).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.90 – 8.82 (m, 1H, 6), 8.76 (d, $J_{H,H}$ = 1.1 Hz, 1H, 3^I), 8.15 (dd, $J_{H,H}$ = 8.9, 2.0 Hz, 1H, 8), 7.78 (ddd, $J_{H,H}$ = 8.6, 6.5, 1.1 Hz, 1H, 6^I), 7.74 – 7.67 (m, 2H, 9, 7^I), 7.33 (ddd, $J_{H,H}$ = 8.7, 6.5, 1.1 Hz, 1H, 4^I), 7.11 (ddd, $J_{H,H}$ = 8.7, 6.5, 0.9 Hz, 1H, 5^I), 2.42 (s, 2H, 1^{III}) ppm.

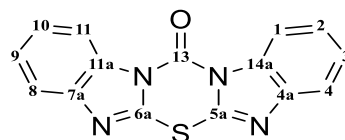
^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 151.7 (o, 1C, 2), 149.9 (o, 1C, 7a^I), 149.0 (o, 1C, 9a), 145.1 (+, 1C, 8), 136.4 (+, 1C, 6), 129.4 (o, 1C, 7), 127.8 (+, 1C, 4^I), 126.3 (o, 1C, 4), 125.3 (+, 1C, 3^I), 122.8 (+, 1C, 5^I), 122.7 (+, 1C, 9), 121.6 (o, 1C, 3a^I), 121.6 (+, 1C, 6^I), 120.5 (o, 1C, 3), 118.1 (+, 1C, 7^I), 101.2 (o, 1C, 1^{II}), 17.1 (+, 1C, 1^{III}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 1629, 1605, 1551, 1506, 1468, 1447, 1373, 1327, 1294, 1278, 1204, 1129, 986, 937, 829, 807, 779, 751, 739, 725, 688, 639, 603, 538, 513, 440 cm^{-1} .

HR-MS (ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$: ber. 410.0182 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,

gef. 410.0180.

4.4.44 Synthese von 13H-Benzo[4,5]imidazo[2,1-b]benzo[4,5]imidazo[1,2-e][1,3,5]thiadiazin-13-on (105)



Zwei Stickstoffkolben werden im Vakuum auf $>100\text{ }^\circ\text{C}$ erhitzt.

Nachdem Schlenkkolben 1 auf Rt. abgekühlt ist, wird er mit Stickstoffgas gespült. 1H-Benzo[d]imidazol-2-thiol (**104**) (0.344 g, 2.290 mmol) wird hinzugefügt und der Schlenkkolben drei Mal evakuiert. Nach der Zugabe von tr. THF (10 mL) wird Natriumhydrid (60%, 0.101 g, 2.52 mmol) langsam hinzugegeben und die Suspension 1 h bei Rt. gerührt.

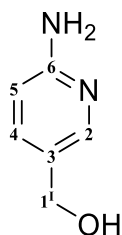
Nachdem Schlenkkolben 2 auf Raumtemperatur abgekühlt ist, wird er mit Stickstoffgas gespült. Es wird 1,1'-(3,4,4-Trichlor-2-nitrobuta-1,3-dien-1,1-diyl)bis(1H-benzotriazol) (**35**) (1.019 g, 2.29 mmol) hinzugefügt und der Schlenkkolben drei Mal evakuiert. Es wird tr. THF (20 mL) zugegeben und die Lösung auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt.

Nun wird die Lösung aus Schlenkkolben 1 langsam zur Lösung von Schlenkkolben 2 zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird Natriumhydrid (60%, 0.101 g, 2.52 mmol) zugegeben.

Nach 12 h wird 1 mol/L HCl-Lösung (30 mL) zur Reaktionslösung zugegeben. Danach wird die Reaktionslösung mit wässriger Natriumcarbonatlösung neutralisiert. Es wird mit Ethylacetat (5 x 20 mL) extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und 1 g Kieselgel

β [°]	94.93(3)
V [Å ³]	1256.7(8)
D_{calc} [g/cm ³]	1.545
λ (MoK α) [Å]	0.71069
μ (MoK α) [mm ⁻¹]	0.261
$F(000)$	600
T [K]	223(2)
$\theta_{min,max}$ [°]	2.45 – 25.02
$h_{min}, h_{max}, k_{min}, k_{max}, l_{min}, l_{max},$	-12, 12, -15, 15, -10, 10
Gemessene Reflexe	19183
Symmetrieunabhängige Reflexe	2226
Daten / Parameter	2226 / 222
$R1$ / $wR2$ -Werte [$I > 2\sigma(I)$]	0.1096 / 0.1847
$R1$ / $wR2$ -Werte [alle Daten]	0.1726 / 0.2385
GooF (F^2)	1.045
$\Delta\rho_{fin}$ (max / min) [e Å ⁻³]	0.408 / 0.307

4.4.45 Synthese von (6-Aminopyridin-3-yl)methanol



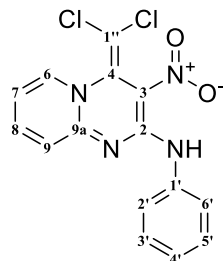
Ein Schlenkkolben wird im Vakuum auf >100 °C erwärmt. Nachdem der Kolben auf Rt. abgekühlt ist, wird er mit Stickstoff gespült. Nun wird Methyl-6-aminonikotinat (2.74 g, 18 mmol) hinzugefügt. Der Kolben wird drei Mal evakuiert. Es wird tr. THF (40 mL) hinzugegeben. Die Lösung wird auf -5 °C gekühlt. Nun wird portionsweise Lithiumaluminiumhydrid (4.10 g, 108 mmol) zugegeben. Nach vollendeter Zugabe wird 1 h im Eisbad gerührt. Im Anschluss wird auf Rückfluss erhitzt. Nach 6 h wird bei 0 °C das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid mit verd. Salzsäure zerstört. Anschließend wird die Lösung mit wässriger Natriumcarbonatlösung auf einen pH = 8 gebracht. Die Mischung wird filtriert und anschließend durch Säulenchromatographie gereinigt. (20 g Kieselgel, DCM/MeOH 10:1).

Ausbeute: 1.6 g (12.89 mmol, 72%), (DCM/MeOH, 3:1, $R_f = 0.5$), farbloser Feststoff.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7.89 - 7.71$ (m, 1H, 2), 7.32 (dd, $J_{H,H} = 8.4, 2.4$ Hz, 1H, 4), 6.40 (dd, $J_{H,H} = 8.4, 0.8$ Hz, 1H, 5), 5.79 (s, 2H, 7), 4.27 (s, 2H, 1^H) ppm.

4.5 Synthesen zu Kapitel 3.4

4.5.1 Synthese von 4-(Dichlormethylen)-3-nitro-*N*-phenyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-amin



Zu einer Lösung aus 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**36**) (0.800 g, 2.132 mmol) in Methanol (16 mL) wird Anilin (**110a**) (0.78 mL, 8.530 mmol) gegeben. Es wird 16 h bei Rt. und 5 h bei 38 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und verd. Salzsäure (25 mL, 5%) zum Rückstand gegeben. Nach 1 h Rühren wird der entstandene Feststoff abfiltriert und mit Wasser (3 x 10 mL) und kaltem Methanol (0 °C, 2 x 6 mL) gewaschen. Der Feststoff wird im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0.550 g (1.578 mmol, 74%), ($R_f = 0.44$, PE:EE 1:1), gelber Feststoff.

Smp.: 157 °C (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.55$ (s, 1H, NH), 8.05 (ddd, $J_{\text{H,H}} = 6.9, 1.6, 0.7$ Hz, 1H, 6), 7.71 – 7.64 (m, 3H, H 8, 3', 5'), 7.41 – 7.35 (m, 2H, 2', 6'), 7.22 (ddd, $J_{\text{H,H}} = 9.0, 1.4, 0.7$ Hz, 1H, 9), 7.21 – 7.17 (m, 1H, 4'), 6.87 (ddd, $J_{\text{H,H}} = 6.9, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, 7) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 153.8$ (o, 1C, 2), 152.4 (o, 1C, 9a), 140.1 (+, 1C, 8), 137.3 (o, 1C, 1'), 136.3 (+, 1C, 6), 129.0 (+, 2C, 3', 5'), 126.5 (o, 1C, 4), 125.5 (+, 1C, 4'), 123.3 (+, 1C, 9), 123.1 (+, 2C, 2', 6'), 118.4 (o, 1C, 3), 113.0 (+, 1C, 7), 103.4 (o, 1C, 1'') ppm.

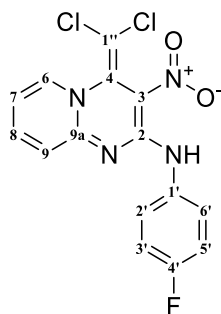
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3086, 1636, 1592, 1545, 1471, 1373, 1313, 1250, 1201, 1145, 1121, 1091, 933, 875, 753, 743, 692, 637, 615, 558, 541, 511, 460$ cm^{-1} .

ESI-MS: m/z (%) = 371 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 349 (40) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}_2$: ber. 361.0270 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,

gef. 361.0270.

4.5.2 Synthese von 4-(Dichlormethylen)-3-nitro-*N*-(4-fluorphenyl)-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-amin (111b)

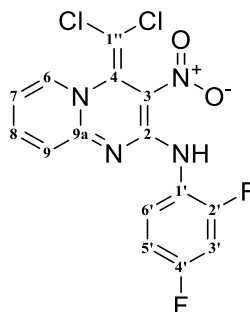


Zu einer Lösung aus 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**36**) (2.50 g, 6.66 mmol) in Methanol (40 mL) wird 4-Fluoranilin (**110b**) (1.92 mL, 20.00 mmol) gegeben. Es wird 5 h bei 65 °C und danach weitere 20 h bei Rt. gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und verd. Salzsäure (40 mL, 5%) zum Rückstand gegeben. Nach 1 h Rühren wird der entstandene Feststoff abfiltriert und mit Wasser (3 x 20 mL) und kaltem Methanol (0 °C, 2 x 8 mL) gewaschen. Der Feststoff wird im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 2.257 g (6.15 mmol, 92%), (*R*_f = 0.36, PE:EE 1:1), gelber Feststoff.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 11.50 (s, 1H, NH), 8.06 (d, *J*_{H,H} = 6.6 Hz, 1H, 6), 7.77 – 7.65 (m, 1H, 8) 7.63 (dd, *J*_{H,H} = 8.7, 4.8 Hz, 2H, 2', 6'), 7.20 (d, *J*_{H,H} = 8.9 Hz, 1H, 9), 7.06 (dd, *J*_{H,H} = 8.7, 8.6 Hz, 2H, 3', 5'), 6.89 (dd, *J*_{H,H} = 6.6, 6.6 Hz, 1H, 7) ppm.

4.5.3 Synthese von 4-(Dichlormethylen)-*N*-(2,4-difluorphenyl)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-amin



Zu einer Lösung aus 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**36**) (0.15 g, 0.400 mmol) in Methanol (16 mL) wird 2,4-Difluoranilin (**110c**) (0.121 mL, 1.199 mmol) gegeben. Es wird 5 h unter Rf. und anschließend 16 h bei Rt. gerührt. Danach wird verd. Salzsäure (8 mL, 5%) hinzugegeben und das Gemisch 1 h

gerührt. Der Feststoff wird abfiltriert und mit verd. Salzsäure (8 mL, 5%), Wasser (2 x 5 mL) und kaltem Methanol (2 x 4 mL) gewaschen. Der Feststoff wird in Dichlormethan gelöst und auf Kieselgel aufgetragen. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch mit 15 g Kieselgel und einem Laufmittelgemisch von 1:1 PE:EE ($R_f = 0.43$).

Ausbeute: 0.102 g (0.265 mmol, 66%), goldgelber Feststoff.

Smp.: 166 °C.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.43$ (s, 1H, N-H), 8.21 – 8.16 (m, 1H, 6'), 8.08 (ddd, $J_{\text{H,H}} = 6.8, 1.6, 0.7$ Hz, 1H, 6), 7.70 (ddd, $J_{\text{H,H}} = 8.9, 6.9, 1.6$ Hz, 1H, 8), 7.20 (ddd, $J_{\text{H,H}} = 8.9, 1.4, 0.7$ Hz, 1H, 9), 6.92 (ddd, $J_{\text{H,H}} = 6.9, 6.8, 1.4$ Hz, 1H, 7), 6.94 – 6.87 (m, 2H, 3', 5') ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.7$ (o, dd, $J_{\text{C,F}} = 248.0, 11.3$ Hz, 1C, 4'), 154.7 (o, dd, $J_{\text{C,F}} = 251.0, 12.1$ Hz, 1C, 2'), 153.9 (o, 1C, 2), 152.2 (o, 1C, 9a), 140.3 (+, 1C, 8), 136.3 (+, 1C, 6), 126.2 (o, 1C, 3), 125.9 (+, dd, $J_{\text{C,F}} = 9.1, 1.5$ Hz, 1C, 6'), 123.1 (+, 1C, 9), 122.1 (o, dd, $J_{\text{C,F}} = 10.9, 3.9$ Hz, 1C, 1'), 118.3 (o, 1C, 4), 113.3 (+, 1C, 7), 111.0 (+, dd, $J_{\text{C,F}} = 21.9, 3.7$ Hz, 1C, 5'), 104.1 (+, dd, $J_{\text{C,F}} = 26.5, 23.5$ Hz, 1C, 3'), 103.5 (o, 1C, 1'') ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3081, 1732, 1634, 1607, 1573, 1541, 1470, 1389, 1369, 1346, 1285, 1254, 1227, 1181, 1162, 1138, 1118, 1095, 1083, 1030, 979, 962, 931, 877, 843, 812, 760, 743, 696, 665, 633, 620, 613, 599, 537, 511, 497$ cm^{-1} .

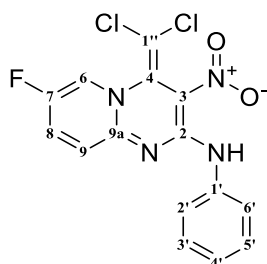
MS (DEP, 70 eV): m/z (%) = 384 $[\text{M}^+]$ (5), 349 $[\text{M} - \text{Cl}]^+$ (5), 256 $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_4\text{NF}_2]^+$ (80).

ESI-MS: m/z (%) = 793 (90) $[2\text{M} + \text{Na}]^+$, 407 (90) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 385 (75) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

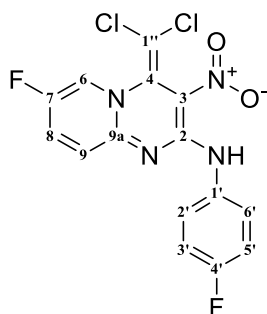
HR-MS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}_2\text{F}_2$: ber. 385.0071 für $[\text{M} + \text{H}]^+$,

gef. 385.0078.

4.5.4 Synthese von 4-(Dichlormethylen)-7-fluor-3-nitro-*N*-phenyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]-pyrimidyl-2-amin (111d)



4.5.5 Synthese von 4-(Dichlormethylen)-7-fluor-*N*-(4-fluorphenyl)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-amin (**111e**)



Zu einer Lösung aus 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-7-fluor-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**57**) (0.280 g, 0.712 mmol) in 6 mL Methanol werden langsam 4-Fluoranilin (**110e**) (0.205 ml, 2.137 mmol) bei Rt. gegeben. Die Mischung wird 2 d gerührt. Danach wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und verd. Salzsäure (20 mL, 5%) hinzugegeben. Nach 1 h Rühren wird der entstandene Feststoff abfiltriert und mit verd. Salzsäure (2 x 5 mL, 5%), Wasser (3 x 5 mL) und kaltem Methanol (0 °C, 2 x 6 mL) gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0.257 g (0.667 mmol, 94%), ($R_f = 0.75$, PE:EE 1:1), gelber Feststoff.

Smp.: 168 °C (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 11.42 (s, 1H, NH), 8.05 (ddd, $J_{\text{H,F}} = 3.5$ Hz, $J_{\text{H,H}} = 2.8$, 0.5 Hz, 1H, 6), 7.63 – 7.56 (m, 3H, H 8, 2', 6'), 7.19 (ddd, $J_{\text{H,H}} = 9.8$, 0.5 Hz, $J_{\text{H,F}} = 5.3$ Hz, 1H, 9), 7.11 – 7.04 (m, 2H, 3', 5') ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 160.4 (o, d, $J_{\text{C,F}} = 245.8$ Hz, 1C, 4'), 153.7 (o, 1C, 2), 151.4 (o, d, $J_{\text{C,F}} = 244.4$ Hz, 1C, 7), 150.5 (o, 1C, 9a), 133.1 (o, d, $J_{\text{C,F}} = 2.9$ Hz, 1C, 1'), 131.6 (+, d, $J_{\text{C,F}} = 23.1$ Hz, 1C, 8), 126.1 (o, 1C, 4), 125.0 (+, d, $J_{\text{C,F}} = 8.1$ Hz, 2C, 2', 6'), 124.4 (+, d, $J_{\text{C,F}} = 7.3$ Hz, 1C, 9), 123.0 (+, d, $J_{\text{C,F}} = 39.3$ Hz, 1C, 6), 118.4 (o, 1C, 3), 115.8 (+, d, $J_{\text{C,F}} = 22.6$ Hz, 2C, 3', 5'), 102.7 (o, 1C, 1'') ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3250, 3125, 3068, 3016, 1659, 1608, 1574, 1550, 1508, 1472, 1419, 1386, 1368, 1336, 1311, 1295, 1281, 1256, 1243, 1219, 1197, 1153, 1115, 1105, 1090, 1011, 1001, 988, 961, 953, 922, 865, 854, 839, 833, 816, 792, 782, 755, 738, 727, 705, 699, 687, 637, 631, 619, 608, 521, 504, 473, 437, 419, 411 cm^{-1} .

MS (DEP, 70 eV): m/z (%) = 384 (6) [M^+], 349 (11) [$\text{M} - \text{Cl}$] $^+$, 321 (32), 290 (100) [$\text{M} - \text{C}_6\text{H}_4\text{F}$] $^+$, 256 (60) [$\text{M} - \text{CCl}_2\text{NO}_2$] $^+$, 255 (100) [$\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{NF}_2$] $^+$, 128 (10), 96 (90).

ESI-MS: m/z (%) = 407 (80) $[M + Na]^+$, 385 (75) $[M + H]^+$.

HR-MS (ESI): $C_{15}H_7N_4O_2Cl_2F_2$: ber. 385.0071 für $[M + H]^+$,

gef. 385.0074

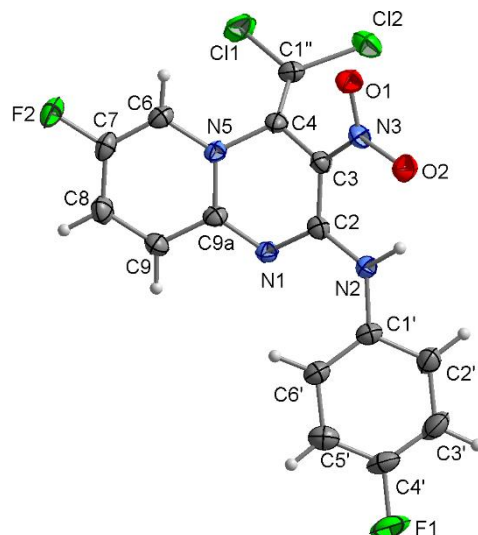
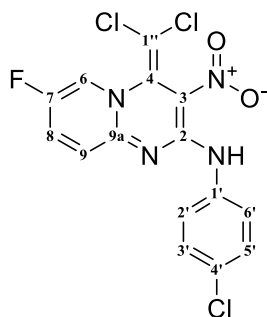


Abbildung 21: Kristallstruktur von 4-(Dichlormethylen)-7-fluor-*N*-(4-fluorphenyl)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidyl-2-amin (**111e**).

Summenformel	$C_{15}H_8Cl_2F_2N_4O_2$
Molekulargewicht / [g/mol]	385.15
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe / <i>Z</i>	$P2_1/c$ (Nr. 14) / 4
a [Å]	13.928(2)
b [Å]	11.691(1)
c [Å]	9.672(2)
β [°]	103.26(1)
V [Å ³]	1547.2(4)
D_{calc} [g/cm ³]	1.654
λ (MoK α) [Å]	0.71069
μ (MoK α) [mm ⁻¹]	0.460
$F(000)$	776
T [K]	223(2)
$\Theta_{min,max}$ [°]	2.30 – 25.02

$h_{\min}, h_{\max}, k_{\min}, k_{\max}, l_{\min}, l_{\max},$	-16, 15, -13, 13, -11, 11
Gemessene Reflexe	10211
Symmetrieunabhängige Reflexe	2734
Daten / Parameter	2734 / 258
$R1 / wR2$ -Werte [$I > 2\sigma(I)$]	0.0452 / 0.948
$R1 / wR2$ -Werte [alle Daten]	0.0632 / 0.1017
GooF (F^2)	1.060
$\Delta\rho_{\text{fin}}$ (max / min) [$e \text{ \AA}^{-3}$]	-0.282 / 0.241

4.5.6 Synthese von *N*-(4-Chlorphenyl)-4-(dichlormethylen)-7-fluor-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidyl-2-amin (**111f**)



Zu einer Lösung aus 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-7-fluor-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**57**) (0.830 g, 2.111 mmol) in Methanol (18 mL) wird langsam 4-Chloranilin (**110f**) (0.808 g, 6.330 mmol) gegeben. Die Mischung wird 2 d bei Rt. gerührt. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert und mit kaltem Methanol (3 x 6 mL), verd. Salzsäure (4 x 5 mL, 5%), Wasser (3 x 5 mL) und kaltem Methanol (2 x 7 mL) gewaschen. Der Feststoff wird im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0.789 g (1.965 mmol, 97%), (R_f = 0.36, PE:EE 1:1), gelber Feststoff.

Smp.: 174 °C (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 11.48 (s, 1H, NH), 8.06 (ddd, $J_{\text{H,F}}$ = 3.5 Hz, $J_{\text{H,H}}$ = 2.8, 0.5 Hz, 1H, 6), 7.69 – 7.54 (m, 3H, H 8, 2', 6'), 7.39 – 7.30 (m, 2H, 3', 5'), 7.22 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 9.8, 0.5 Hz, $J_{\text{H,F}}$ = 5.2 Hz, 1H, 9) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 153.6 (o, 1C, 2), 151.5 (o, d, $J_{\text{C,F}}$ = 244.7 Hz, 1C, 7), 150.4 (o, 1C, 9a), 135.8 (o, 1C, 1'), 131.7 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 23.2 Hz, 1C, 8), 130.9 (o, 1C, 4),

129.1 (+, 2C, 2', 6'), 126.0 (o, 1C, 4'), 124.4 (+, d, $J_{C,F} = 7.4$ Hz, 1C, 9), 124.3 (+, 2C, 3', 5'), 123.1 (+, d, $J_{C,F} = 39.3$ Hz, 1C, 6), 118.5 (o, 1C, 3), 102.8 (o, 1C, 1'') ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3116, 3031, 1659, 1607, 1563, 1549, 1471, 1450, 1413, 1382, 1367, 1338, 1314, 1293, 1275, 1255, 1241, 1201, 1175, 1148, 1113, 1092, 1084, 1008, 1001, 978, 951, 923, 853, 835, 828, 815, 780, 754, 747, 733, 692, 666, 654, 639, 628, 610, 541, 510, 492, 479, 433, 415$ cm⁻¹.

MS (DEP, 70 eV): m/z (%) = 401 (3) [M⁺], 391 (8), 365 (5) [M - Cl]⁺, 337 (38), 289 (10) [M - C₆H₄Cl]⁺, 272 (27), 217 (13), 111 (18) 96 (50).

ESI-MS: m/z (%) = 423 (50) [M + Na]⁺, 403 (20) [M + H]⁺.

HR-MS (ESI): C₁₅H₇N₄O₂Cl₃F: ber. 400.9775 für [M + H]⁺,

gef. 400.9773

Röntgenstrukturanalytische Daten:

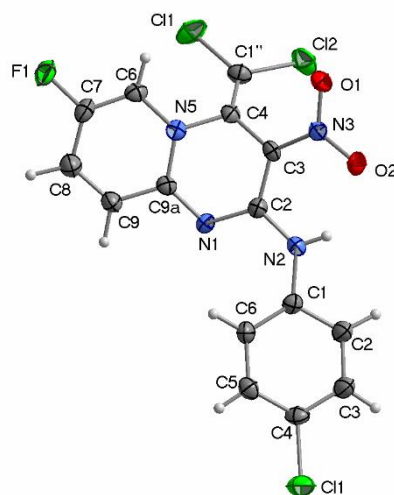
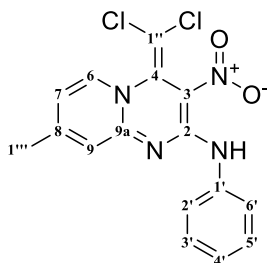


Abbildung 22: Kristallstruktur von *N*-(4-Chlorphenyl)-4-(dichlormethylen)-7-fluor-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-amin (**111f**).

Summenformel	C ₁₅ H ₈ Cl ₃ FN ₄ O ₂
Molekulargewicht / [g/mol]	401.60
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe / Z	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i> (Nr. 14) / 4

a [Å]	14.255(3)
b [Å]	11.997(3)
c [Å]	9.663(2)
β [°]	105.75(2)
V [Å ³]	1590.5(72)
D_{calc} [g/cm ³]	1.677
λ (MoK α) [Å]	0.71073
μ (MoK α) [mm ⁻¹]	0.605
$F(000)$	808
T [K]	223(2)
$\Theta_{min,max}$ [°]	2.26 – 25.67
$h_{min}, h_{max}, k_{min}, k_{max}, l_{min}, l_{max},$	-17, 17, -14, 14, -11, 11
Gemessene Reflexe	16032
Symmetrieunabhängige Reflexe	3019
Daten / Parameter	3019 / 258
$R1$ / $wR2$ -Werte [$I > 2\sigma(I)$]	0.0642 / 0.1115
$R1$ / $wR2$ -Werte [alle Daten]	0.1060 / 0.1243
GooF (F^2)	1.084
$\Delta\rho_{fin}$ (max / min) [e Å ⁻³]	0.335 / -0.423

4.5.7 Synthese von 4-(Dichlormethylen)-8-methyl-3-nitro-*N*-phenyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidyl-2-amin (**111g**)



Zu einer Suspension von 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-8-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**52**) (0.50 g, 1.285 mmol) in Methanol (11 mL) wird bei Rt. Anilin (**110a**) (0.47 mL, 5.140 mmol) hinzuge tropft. Das Gemisch wird 7 d bei Rt. gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, Wasser (22 mL) hinzugegeben

und die Suspension für 24 h gerührt. Danach wird der Feststoff abfiltriert, mit Wasser (3 x 5 mL) und kaltem Methanol (0 °C, 3 x 4 mL) gewaschen.

Ausbeute: 0.430 g (1.184 mmol, 92%), gelber Feststoff.

Smp.: 125 °C (Zers.).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.28 (s, 1H, N-H), 8.48 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 6.9 Hz, 1H, 6), 7.76 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 7.6 Hz, 2H, 3', 5'), 7.41 – 7.33 (m, 2H, 2', 6'), 7.20 – 7.14 (m, 2H, 7, 4'), 7.03 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 7.0, 1.8 Hz, 1H, 9), 2.40 (s, 3H, 1'') ppm.

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 154.8 (o, 1C, 9a), 153.2 (o, 1C, 2), 151.0 (o, 1C, 8), 137.5 (o, 1C, 1'), 136.3 (+, 1C, 6), 128.7 (+, 1C, 3', 5'), 126.8 (o, 1C, 3), 124.7 (+, 1C, 4'), 122.6 (+, 2C, 2', 6'), 120.7 (o, 1C, 3), 116.4 (+, 1C, 7), 116.4 (o, 1C, 4), 102.5 (o, 1C, 1''), 21.1 (+, 1C, 1'') ppm.

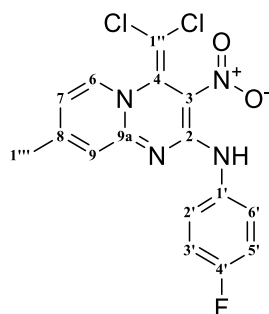
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3466, 3055, 1643, 1595, 1565, 1540, 1473, 1364, 1315, 1271, 1244, 1205, 1183, 1163, 1094, 1006, 969, 882, 805, 752, 689, 559, 505, 472 cm⁻¹.

MS (DEP, 70 eV): m/z (%) = 362 (5) [M⁺], 327 (10) [M - Cl]⁺, 299 (30), 268 (100) [M - C₆NH₂]⁺ 234 (47) [M - CCl₂NO₂]⁺ 100 (60).

ESI-MS: m/z (%) = 385 (12) [M + Na]⁺.

HR-MS (ESI): C₁₆H₁₂N₄O₂Cl₂: ber. 385.0235 für [M + Na]⁺,
gef. 385.0234.

4.5.8 Synthese von 4-(Dichlormethylen)-*N*-(4-fluorphenyl)-8-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (111h)



Zu einer Suspension von von 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-8-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**52**) (0.50 g, 1.285 mmol) in Methanol (11 mL) wird bei Rt. 4-Fluoranilin (**110b**) (0.259 mL, 2.700 mmol) hinzuge tropft. Das Gemisch wird 7 d bei

Rt. gerührt. Die Farbe der Suspension verändert sich von tieforange hin zu gelb. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, Wasser (22 mL) hinzugegeben und die Suspension 24 h gerührt. Danach wird der Feststoff abfiltriert, mit Wasser (3 x 5 mL) und kaltem Methanol (0 °C, 3 x 4 mL) gewaschen.

Ausbeute: 0.430 g (1.128 mmol, 88%), gelber Feststoff.

Smp.: 160 °C (Zers.).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.17 (s, 1H, N-H), 8.44 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 6.9 Hz, 1H, 6), 7.77 – 7.70 (m, 2H, 6', 2'), 7.21 – 7.13 (m, 2H, 5', 3'), 7.12 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 1.8, 0.8 Hz, 1H, 9), 6.99 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 6.9, 1.9 Hz, 1H, 7), 2.36 (s, 3H, 1'') ppm.

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 159.1 (o, d, $J_{\text{C,F}}$ = 242.1 Hz, 1C, 4'), 154.7 (o, 1C, 8), 153.2 (o, 1C, 2), 151.1 (o, 1C, 9a), 136.3 (+, 1C, 6), 133.9 (o, d, $J_{\text{C,F}}$ = 2.8 Hz, 1C, 1'), 126.8 (o, 1C,), 124.8 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 8.0 Hz, 2C, 6', 2'), 120.7 (+, 1C, 9), 116.4 (+, 1C, 7) 116.4 (o, 1C, 3), 115.3 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 22.3 Hz, 2C, 5', 3') 102.4 (o, 1C, 1'') 21.1 (+, 1C, 1'') ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3442, 3351, 3291, 3105, 3060, 1643, 1610, 1574, 1547, 1481, 1457, 1353, 1269, 1244, 1198, 1156, 1089, 979, 965, 880, 828, 790, 753, 687, 646, 594, 502 cm⁻¹.

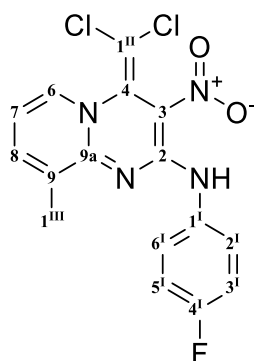
MS (DEP, 70 eV): m/z (%) = 380 (13) [M + H]⁺, 317 (50) [M – FNO₂]⁺, 286 (100) [M – C₆H₄F]⁺, 251 (35) [M – CCl₂NO₂]⁺.

ESI-MS: m/z (%) = 783 (40) [2M + Na]⁺, 403 (40) [M + Na]⁺.

HR-MS (ESI): C₁₆H₁₁N₄O₂Cl₂F: ber. 381.0321 für [M + H]⁺,

gef. 381.0318.1

4.5.9 Synthese von 4-(Dichlormethylen)-*N*-(4-fluorphenyl)-9-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidyl-2-amin (111i)



Zu einer Suspension von 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-9-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**53**) (0.500 g, 1.285 mmol) in Methanol (12 mL) wird bei Rt. 4-Fluoroanilin (**110b**) (0.493 mL, 5.14 mmol) getropft. Das Gemisch wird 2 d bei Rt. gerührt. Die Farbe der Suspension verändert sich von tief orange hin zu gelb. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer eingeeengt, Wasser (12 mL) hinzugegeben und die Suspension 1 h gerührt. Danach wird der Feststoff abfiltriert, mit Wasser (3 x 5 mL) gewaschen und anschließend mit kaltem Methanol (-20 °C, 2 x 4 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 0.403 g (1.056 mmol, 82%), gelber Feststoff.

Smp.: 135 °C (Zers.).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.21 (s, 1H, NH), 8.42 (d, $J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 1H, 6), 7.84 (d, $J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 1H, 8), 7.80 (dd, $J_{H,H}$ = 9.0, 4.9 Hz, 2H, 6^I, 2^I), 7.26 – 7.18 (m, 2H, 5^I, 3^I), 7.05 (dd, $J_{H,H}$ = 6.9, 6.9 Hz, 1H, 7), 2.28 (s, 3H, 1^{III}) ppm.

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 159.1 (o, d, $J_{H,H}$ = 242.1 Hz, 1C, 4^I), 152.4 (o, 1C, 2), 150.8 (o, 1C, 9a), 140.3 (+, 1C, 8), 135.0 (+, 1C, 6), 133.9 (o, d, $J_{H,H}$ = 2.7 Hz, 1C, 1^I), 130.7 (o, 1C, 9), 127.1 (o, 1C, 4), 124.7 (+, d, $J_{H,H}$ = 8.1 Hz, 2C, 6^I, 2^I), 116.8 (o, 1C, 3), 115.2 (+, d, $J_{H,H}$ = 22.3 Hz, 2C, 5^I, 3^I), 113.8 (+, 1C, 7), 102.5 (o, 1C, 1^{II}), 17.4 (o, 1C, 1^{III}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3457, 3033, 1612, 1564, 1456, 1429, 1417, 1361, 1248, 1218, 1184, 1155, 1105, 1083, 953, 915, 830, 792, 759, 613, 567, 512, cm⁻¹.

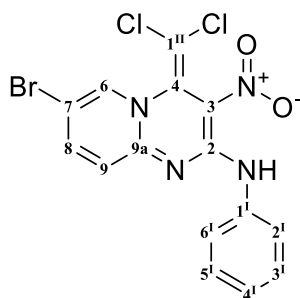
MS (DEP, 20 eV): m/z (%) = 380 (7), 345 (12), 317 (25), 286 (100), 252 (75), 92 (50).

ESI-MS (10 eV): m/z (%) = 403 (70) [M + Na]⁺, 785 (50) [2 M + Na]⁺.

HR-MS (ESI): C₁₆H₁₁Cl₂FN₄O₂: ber. 403.0141 für [M + Na]⁺,

gef. 403.0122.

4.5.10 Synthese von 7-Brom-4-(dichlormethylen)-3-nitro-*N*-phenyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-amin (111j)



Zu einer Suspension von 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-7-brom-4-(dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**61**) (1.362 g, 3 mmol) in Methanol (25 mL) wird Anilin (**110a**) (0.719 mL, 6.30 mmol) gegeben. Es wird 4 h bei 50 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer eingengt und Wasser (30 mL) zugegeben. Es wird 30 min gerührt und der entstandene Feststoff über eine Glasfilterfritte abgesaugt. Der Feststoff wird mit Wasser (3 x 10 mL) und kaltem Methanol (0 °C, 4 x 4 mL) gewaschen. Der Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.138 g (2.660 mmol, 89%), gelber Feststoff.

Smp.: 173 °C (Zers.).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.28 (s, 1H, NH), 8.92 (d, $J_{H,H}$ = 2.2 Hz, 1H, 6), 8.04 (dd, $J_{H,H}$ = 9.5, 2.2 Hz, 1H, 8), 7.80 – 7.61 (m, 2H, 2^I, 6^I), 7.38 (dd, $J_{H,H}$ = 8.5, 7.4 Hz, 2H, 5^I, 3^I), 7.23 (d, $J_{H,H}$ = 9.5 Hz, 1H, 9), 7.18 (dt, $J_{H,H}$ = 7.4, 2.2 Hz, 1H, 4^I) ppm.

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 152.9 (o, 1C, 2), 150.6 (o, 1C, 9a), 143.9 (+, 1C, 6), 137.3 (o, 1C, 1^I), 136.9 (+, 1C, 8), 128.7 (+, 2C, 2^I, 6^I), 126.2 (o, 1C, 4), 124.9 (+, 1C, 9), 123.5 (+, 1C, 4^I), 122.9 (+, 2C, 5^I, 3^I), 117.4 (o, 1C, 3), 106.2 (o, 1C, 7), 102.6 (o, 1C, 1^{II}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3065, 1626, 1561, 1528, 1473, 1378, 1311, 1252, 1193, 1151, 1085, 988, 931, 897, 833, 819, 771, 760, 751, 739, 703, 688, 650, 573, 557, 529, 511, cm⁻¹.

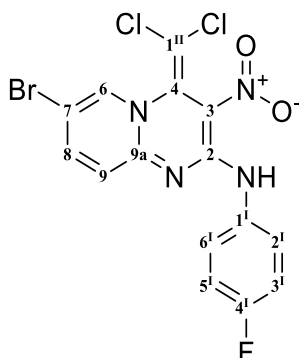
MS (DEP, 70 eV): m/z (%) = 426 (5) [M⁺], 365 (5), 333 (50) [M - C₆H₆N₁]⁺, 298 (30) [M - CCl₂NO₂]⁺, 218 (25), 156 (100), 91 (30).

ESI-MS (30 eV): m/z (%) = 451 (90) [M + Na]⁺, 879 (60) [2M + Na]⁺.

HR-MS (ESI): C₁₅H₉BrCl₂N₄O₂: ber. 448.9184 für [M + Na]⁺,

gef. 448.9174.

4.5.11 Synthese von 7-Brom-4-(dichlormethylen)-*N*-(4-fluorphenyl)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (111k)



Zu einer Suspension von 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-7-brom-4-(dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**61**) (1.362 g, 3 mmol) in Methanol (25 mL) wird 4-Fluoranilin (**110b**) (0.663 mL, 6.30 mmol) gegeben. Es wird 4 h bei 50 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer eingengt und Wasser (30 mL) zugegeben. Es wird 30 min gerührt und der entstandene Feststoff über eine Glasfilterfritte abgesaugt. Der Feststoff wird mit Wasser (3 x 10 mL) und kaltem Methanol (4 x 4 mL) gewaschen. Der Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.337 g (3.000 mmol, 100%), gelber Feststoff.

Smp.: 172 °C (Zers.).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.19 (s, 1H, NH), 8.92 (dd, $J_{H,H}$ = 2.3, 0.6 Hz, 1H, 6), 8.04 (dd, $J_{H,H}$ = 9.5, 2.3 Hz, 1H, 8), 7.88 – 7.61 (m, 2H, 2^I, 6^I), 7.33 – 6.98 (m, 3H, 9, 5^I, 3^I) ppm.

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 159.2 (o, d, $J_{C,F}$ = 242.3 Hz, 1C, 4^I), 152.9 (o, 1C, 2), 150.7 (o, 1C, 9a), 143.9 (+, 1C, 8), 136.8 (+, 1C, 6), 133.7 (o, d, $J_{C,F}$ = 2.7 Hz, 1C, 1^I), 126.2 (o, 1C, 4), 125.2 (+, d, $J_{C,F}$ = 8.1 Hz, 2C, 2^I, 6^I), 123.4 (+, 1C, 9), 117.4 (o, 1C, 3), 115.3 (+, d, $J_{C,F}$ = 22.4 Hz, 2C, 5^I, 3^I), 106.2 (o, 1C, 7), 102.5 (o, 1C, 1^{II}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3069, 1625, 1611, 1561, 1530, 1468, 1380, 1358, 1250, 1187, 1150, 1082, 988, 931, 898, 830, 820, 792, 773, 751, 693, 648, 616, 571, 530, 513, 502 cm⁻¹.

MS (DEP, 70 eV): m/z (%) = 443 (10) [M⁺], 410 (50) [M - Cl]⁺, 364 (25) [M - Br]⁺, 351 (40), 316 (25) [M - CCl₂NO₂]⁺, 235 (40), 182 (50), 157 (100) 131 (30) 95 (100).

ESI-MS (30 eV): m/z (%) = 469 (100) $[M + Na]^+$, 914 (30) $[2M + Na]^+$.

HR-MS (ESI): $C_{15}H_8BrCl_2FN_4O_2$: ber. 466.9054 für $[M + Na]^+$,

gef. 468.9047.

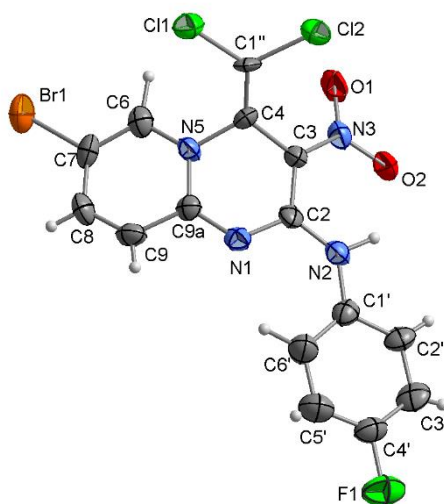
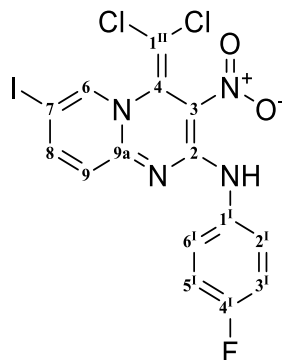


Abbildung 23: Kristallstruktur von 7-Brom-4-(dichlormethylen)-*N*-(4-fluorphenyl)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-amin (**111k**).

Summenformel	$C_{15}H_8Br_1Cl_2F_1N_4O_2$
Molekulargewicht / [g/mol]	446.06
Kristallsystem	triklin
Raumgruppe / Z	$P\bar{1}$ (Nr. 2) / 4
a [Å]	8.736(2)
b [Å]	13.902(3)
c [Å]	14.283(4)
α [°]	99.68(2)
β [°]	106.12(2)
γ [°]	95.88(2)
V [Å ³]	1622.2(6)
$R1$ / $wR2$ -Werte [alle Daten]	0.1678 / 0.2020
GooF (F^2)	1.022

4.5.12 Synthese von 4-(Dichlormethylen)-*N*-(4-fluorphenyl)-7-iod-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidyl-2-amin (111l)



Zu einer Lösung aus 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-7-iod-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**58**) (2.30 g, 4.59 mmol) in Methanol (50 mL) werden langsam 4-Fluoranilin (**110b**) (0.957 mL, 10.10 mmol) bei Rt. gegeben. Die Mischung wird 24 h bei 65 °C gerührt. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer eingengt, mit Wasser (50 mL) versetzt und 2 h gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird über eine Glasfilterfritte abfiltriert, mit Wasser (4 x 15 mL) und Methanol (3 x 7 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 2.111 g (4.28 mmol, 93%), gelber Feststoff.

Smp.: 187 °C (Zers.).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.18 (s, 1H, NH), 8.84 (d, $J_{H,H}$ = 2.0 Hz, 1H, 6), 8.09 (dd, $J_{H,H}$ = 9.2, 2.0 Hz, 1H, 8), 7.90 – 7.56 (m, 2H, 6^I, 2^I), 7.33 – 7.13 (m, 2H, 5^I, 3^I), 7.05 (d, $J_{H,H}$ = 9.2 Hz, 1H, 9) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 159.5 (o, d, $J_{C,F}$ = 287.7 Hz, 1C, 4^I), 152.9 (o, 1C, 2), 150.6 (o, 1C, 9a), 148.6 (+, 1C, 6), 141.1 (+, 1C, 8), 133.7 (o, 1C, 1^I), 126.1 (o, 1C, 4), 125.2 (+, d, $J_{C,F}$ = 8.3 Hz, 2C, 6^I, 2^I), 123.4 (+, 1C, 9), 117.3 (o, 1C, 3), 115.3 (+, d, $J_{C,F}$ = 22.5 Hz, 2C, 5^I, 3^I), 102.5 (o, 1C, 1^{II}), 76.4 (o, 1C, 7) ppm.

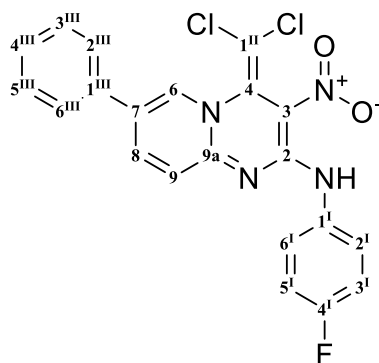
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3064, 2032, 1991, 1608, 1559, 1525, 1474, 1416, 1358, 1298, 1249, 1187, 1149, 1081, 984, 929, 893, 830, 818, 791, 751, 691, 614, 563, 501, 470, 432 cm⁻¹.

HR-MS (ESI): C₁₅H₈Cl₂FIN₄O₂: ber. 514.8945 für [M + Na]⁺,

gef. 514.8947.

Daten / Parameter	499
$R1$ / $wR2$ -Werte [$I > 2\sigma(I)$]	0.0745 / 0.1538
$R1$ / $wR2$ -Werte [alle Daten]	0.1220 / 0.1763
GooF (F^2)	1.021
$\Delta\rho_{\text{fin}}$ (max / min) [$\text{e } \text{\AA}^{-3}$]	-1.519 / 1.473

4.5.13 Synthese von 4-(Dichlormethylen)-*N*-(4-fluorphenyl)-3-nitro-7-phenyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (111m)



Zu einer Suspension von 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-7-phenyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**63**) (0.3 g, 0.665 mmol) in Methanol (25 mL) wird 4-Fluoranilin (**110b**) (0.189 mL, 1.994 mmol) bei 0 °C dazugegeben und 28 h gerührt. Nach beendeter Reaktion wird verdünnte Salzsäure (20 mL) dazugegeben. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert (Filterfritte) und mit Wasser (3 x 10 mL) und Methanol (-20 °C, 5 x 3 mL) gewaschen.

Ausbeute: 0.240 g (0.541 mmol, 81%), gelber Feststoff.

Smp.: 166 °C (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ = 11.24 (s, 1H, NH), 8.92 (d, $J_{H,H}$ = 2.2 Hz, 1H, 6), 8.32 (dd, $J_{H,H}$ = 9.2, 2.2 Hz, 1H, 8), 7.78 (m, 4H, 3^{III}, 5^{III}, 6^I, 2^I), 7.50 (t, $J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 2H, 2^{III}, 6^{III}), 7.46 – 7.39 (m, 1H, 4^{III}), 7.36 (d, $J_{H,H}$ = 9.2 Hz, 1H, 9), 7.27 – 7.14 (m, 2H, 5^I, 3^I) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 159.2 (o, d, $J_{C,F}$ = 242.2 Hz, 1C, 4^I), 153.0 (o, 1C, 2), 150.5 (o, 1C, 9a), 140.5 (+, 1C, 8), 134.2 (+, 1C, 6), 134.0 (o, 1C, 1^{III}), 133.8 (o, d, $J_{C,F}$ = 2.6 Hz, 1C, 1^I), 129.2 (+, 2C, 2^{III}, 6^{III}), 128.6 (+, 1C, 4^{III}), 126.9 (o, 1C, 4), 126.6 (o, 1C,

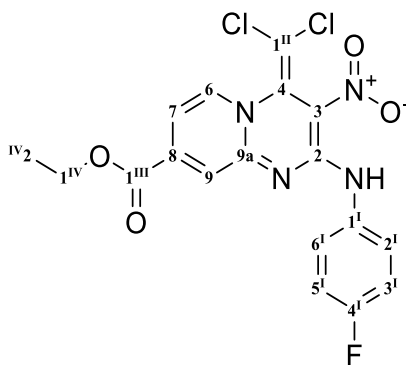
7), 126.4 (+, 2C, 3^{III}, 5^{III}), 125.1 (+, d, $J_{C,F}$ = 8.2 Hz, 2C, 6^I, 2^I), 122.2 (+, 1C, 9), 117.2 (o, 1C, 3), 115.3 (+, d, $J_{C,F}$ = 22.4 Hz, 2C, 5^I, 3^I), 102.6 (o, 1C, 1^{II}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3084, 3061, 3037, 2956, 2926, 2853, 1710, 1693, 1639, 1607, 1568, 1537, 1470, 1419, 1367, 1302, 1253, 1214, 1184, 1143, 1080, 937, 921, 894, 886, 832, 795, 756, 691, 639, 550, 530, 502, 417 cm⁻¹.

HR-MS (ESI): C₂₁H₁₃Cl₂FN₄O₂: ber. 465.0292 für [M + Na]⁺,

gef. 465.0289.

4.5.14 Synthese von Ethyl-4-(dichlormethylen)-2-((4-fluorphenyl)amino)-3-nitro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-8-carboxylat (111p)



Zu einer Lösung von Ethyl-2-(1H-benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-8-carboxylat (**73**) (1.18 g, 2.64 mmol) in Methanol (20 mL) wird bei Rt. unter Rühren eine Lösung aus 4-Fluoranilin (**110b**) (0.750 mL, 7.92 mmol) in Methanol (15 mL) innerhalb von 15 min. gegeben. Das Gemisch wird 3 d gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wird mit 50 mL Wasser 24 h behandelt. Der Feststoff wird über eine Glasfilterfritte abfiltriert, mit Wasser (5 x 4 mL) und Methanol (3 x 3 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.003 g (2.277 mmol, 86%), (PE:EE, 1:1, R_f = 0.84), gelber Feststoff.

Smp.: 133 °C (Zers.).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.20 (s, 1H, NH), 8.63 (dd, $J_{H,H}$ = 7.1, 0.5 Hz, 1H, 6), 7.86 – 7.68 (m, 2H, 6^I, 2^I), 7.57 (dd, $J_{H,H}$ = 2.0, 0.5 Hz, 1H, 9), 7.32 (dd, $J_{H,H}$ = 7.1, 2.0 Hz, 1H, 7), 7.29 – 7.16 (m, 2H, 5^I, 3^I), 4.37 (q, $J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 2H, 1^{IV}), 1.34 (t, $J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 3H, 2^{IV}) ppm.

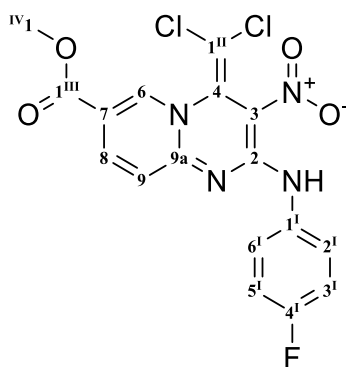
^{13}C NMR (100 MHz, DMSO): $\delta = 162.8$ (o, 1C, 1^{III}), 159.3 (o, d, $J_{C,F} = 242.1$ Hz, 1C, 4^I), 152.8 (o, 1C, 2), 152.0 (o, 1C, 9a), 140.5 (o, 1C, 8), 138.1 (+, 1C, 6), 133.6 (o, d, $J_{C,F} = 2.6$ Hz, 1C, 1^I), 126.4 (o, 1C, 4), 125.4 (+, d, $J_{C,F} = 8.2$ Hz, 2C, 6^I, 2^I), 123.1 (+, 1C, 7), 117.1 (o, 1C, 3), 115.3 (+, d, $J_{C,F} = 22.5$ Hz, 2C, 5^I, 3^I), 111.6 (+, 1C, 9), 102.4 (o, 1C, 1^{II}), 62.4 (-, 1C, 1^{IV}), 13.9 (+, 1C, 2^{IV}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3105, 3068, 3054, 2987, 1732, 1640, 1611, 1580, 1544, 1475, 1425, 1377, 1307, 1269, 1220, 1192, 1156, 1085, 974, 886, 854, 837, 798, 755, 741, 542, 506, 419$ cm⁻¹.

HR-MS (ESI): C₁₈H₁₃Cl₂FN₄O₄: ber. 461.0190 für [M + Na]⁺,

gef. 461.0192

4.5.15 Synthese von Methyl-4-(dichlormethylen)-2-((4-fluorphenyl)amino)-3-nitro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidyl-7-carboxylat (**111o**)



Zu einer Suspension von Methyl-2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-7-carboxylat (**71**) (1.7 g, 3.92 mmol) in Methanol (25 mL) wird 4-Fluoranilin (**110b**) (1.115 mL, 11.77 mmol) bei 0 °C dazugegeben und für 16 h gerührt. Nach beendeter Reaktion wird verd. Salzsäure (25 mL) dazugegeben. Der entstandene Feststoff wird über einer Glasfilterfritte abfiltriert und mit Wasser (5 x 7 mL) und Methanol (-20 °C, 3 x 4 mL) gewaschen. Die Substanz wird aus Methanol umkristallisiert.

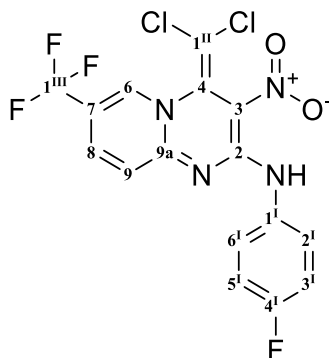
Ausbeute: 1.489 g (3.50 mmol, 89%), gelber Feststoff.

Smp.: 180 °C (Zers.).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 11.26$ (s, 1H, NH), 8.97 (d, $J_{H,H} = 2.1$ Hz, 1H, 6), 8.15 (dd, $J_{H,H} = 9.3, 2.1$ Hz, 1H, 8), 7.86 – 7.55 (m, 2H, 2^I, 6^I), 7.34 – 7.10 (m, 3H, 9, 5^I, 3^I), 3.87 (s, 3H, 1^{IV}) ppm.

D_{calc} [g/cm ³]	1.619
λ (MoK α) [Å]	0.71069
μ (MoK α) [mm ⁻¹]	0.417
F (000)	864
T [K]	223(2)
$\Theta_{min,max}$ [°]	2.08 – 25.02
$h_{min}, h_{max}, k_{min}, k_{max}, l_{min}, l_{max}$,	-10, 10, -15, 13, -18, 18
Gemessene Reflexe	5281
Symmetrieunabhängige Reflexe	3083
Daten / Parameter	3083 / 297
$R1$ / $wR2$ -Werte [$I > 2\sigma(I)$]	0.0357 / 0.826
$R1$ / $wR2$ -Werte [alle Daten]	0.0437 / 0.0862
GooF (F^2)	1.069
$\Delta\rho_{fin}$ (max / min) [e Å ⁻³]	-0.257 / 0.204

4.5.16 Synthese von 4-(Dichlormethylen)-*N*-(4-fluorphenyl)-3-nitro-7-(trifluormethyl)-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidyl-2-amin (111q)



Zu einer Lösung aus 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-7-(trifluormethyl)-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**60**) (0.425 g, 0.959 mmol) in Methanol (25 mL) wird 4-Fluoranilin (**110b**) (0.276 mL, 2.88 mmol) zugetropft. Es wird 1 d bei Rt. gerührt. Methanol wird am Rotationsverdampfer entfernt und verd. HCl dazugegeben. Dann wird Chloroform dazugegeben und für 1 h gerührt. Es werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Chloroform (3 x 15 mL) extrahiert. Das Rohprodukt wird auf 0.5 g Kieselgel aufgetragen und mit 30 g Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt. (PE:EE, 90:10).

Ausbeute: 0.284 g (0.652 mmol, 68%), (PE:EE, 1:1, $R_f = 0.89$), gelber Feststoff.

Smp.: 151 °C (Zers.).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.49$ (s, 1H, NH), 8.42 – 8.23 (m, 1H, 6), 7.71 (dd, $J_{H,H} = 9.5$ Hz, $J_{H,F} = 2.2$ Hz, 1H, 8), 7.62 – 7.49 (m, 1H, 2^I, 6^I), 7.22 (dt, $J_{H,H} = 9.4$ Hz, $J_{H,F} = 0.9$ Hz, 1H, 9), 7.13 – 7.04 (m, 1H, 5^I, 3^I) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.6$ (o, d, $J_{C,F} = 246.2$ Hz, 1C, 4^I), 153.4 (+, s, 1C, 2), 152.5 (o, s, 1C, 9a), 135.2 (+, q, $J_{C,F} = 5.3$ Hz, 1C, 6), 135.0 (+, q, $J_{C,F} = 2.4$ Hz, 8), 132.7 (o, d, $J_{C,F} = 3.0$ Hz, 1C, 1^I), 125.4 (+, d, $J_{C,F} = 8.4$ Hz, 2C, 2^I, 6^I), 123.9 (+, s, 1C, 9), 122.3 (o, q, $J_{C,F} = 271.4$ Hz, 1C, 1^{III}), 119.2 (o, s, 1C, 3), 116.4 (o, q, $J_{C,F} = 35.8$ Hz, 1C, 7), 115.9 (+, d, $J_{C,F} = 22.7$ Hz, 2C, 5^I, 3^I), 103.5 (o, s, 1C, 1^{II}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3020, 1657, 1608, 1566, 1509, 1475, 1380, 1352, 1317, 1269, 1215, 1198, 1168, 1130, 1084, 1067, 989, 944, 913, 841, 795, 756, 738, 707, 646, 565, 515, 493, 418$ cm^{-1} .

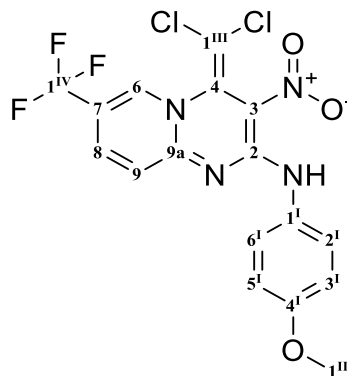
MS (DEP, 20 eV): m/z (%) = 371 (60) $[\text{M} - \text{NO}_2\text{F}]^+$, 340 (100), 306 (75) $[\text{M} - \text{CCl}_2\text{NO}_2]^+$, 145 (90), 95 (70).

ESI-MS (30 eV): m/z (%) = 289 (15), 457 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 891 (10) $[2\text{M} + \text{Na}]^+$.

HR-MS (ESI): $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}_2\text{F}_4$: ber. 456.9853 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,

gef. 456.9846.

4.5.17 Synthese von 4-(Dichlormethylen)-*N*-(4-methoxyphenyl)-3-nitro-7-(trifluormethyl)-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidyl-2-amin (111r)



Zu einer Lösung aus 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-7-(trifluormethyl)-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**60**) (0.19 g, 0.429 mmol) in Methanol (25 mL)

wird 4-Methoxyanilin (**110r**) (0.158 g, 1.286 mmol) gegeben. Die Lösung wird 2 h bei Rt. gerührt. Es wird Wasser (20 mL) zur Lösung gegeben und für 15 min gerührt. Der entstandene Feststoff wird über eine Glasfilterfritte abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.148 g (0.331 mmol, 77%), gelber Feststoff.

Smp.: 175 °C (Zers.).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.29 (s, 1H, NH), 9.13 (d, $J_{H,H}$ = 2.0 Hz, 1H, 6), 8.06 (dd, $J_{H,H}$ = 9.5, 2.0 Hz, 1H, 8), 7.59 (d, $J_{H,H}$ = 9.0 Hz, 2H, 6^I, 2^I), 7.28 (d, $J_{H,H}$ = 9.5 Hz, 1H, 9), 6.95 (d, $J_{H,H}$ = 9.0 Hz, 2H, 5^I, 3^I), 3.77 (s, 3H, 1^{II}) ppm.

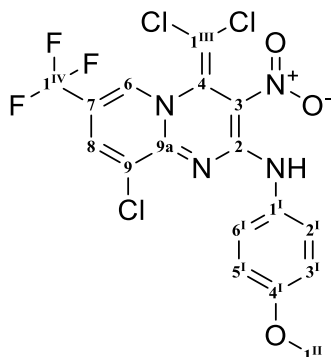
¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 156.9 (o, 1C, 4^I), 152.8 (o, 1C, 2), 152.3 (o, 1C, 9a), 136.9 (+, d, $J_{C,F}$ = 5.4 Hz, 1C, 6), 129.9 (o, 1C, 1^I), 126.0 (o, 1C, 4), 125.1 (+, 2C, 5^I, 3^I), 123.3 (+, 1C, 9), 122.7 (o, q, $J_{C,F}$ = 271.1 Hz, 1C, 1^{IV}), 117.8 (o, 1C, 3), 114.7 (o, q, $J_{C,F}$ = 35.0 Hz, 1C, 7) 113.9 (+, 2C, 6, 2), 103.1 (o, 1C, 1^{III}), 55.3 (+, 1C, 1^{II}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3223, 3055, 3041, 3015, 2844, 1998, 1939, 1850, 1654, 1601, 1565, 1545, 1408, 1466, 1374, 1317, 1246, 1168, 1131, 1065, 1023, 986, 943, 899, 854, 826, 799, 757, 650, 628, 569, 541, 515, 477, 454, 419 cm⁻¹.

HR-MS (ESI): C₁₇H₁₁Cl₂F₃N₄O₃: ber. 469.0053 für [M + Na]⁺,

gef. 469.0059.

4.5.18 Synthese von 9-Chlor-4-(dichlormethylen)-*N*-(4-methoxyphenyl)-3-nitro-7-(trifluormethyl)-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidyl-2-amin (**111s**)



2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-9-chlor-4-(dichlormethylen)-3-nitro-7-(trifluormethyl)-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**68**) (0.724 g, 1.515 mmol) wird in Methanol (30 mL) gelöst und bei Rt. mit 4-Anisidin (**110r**) (0.373 g, 3.03 mmol) versetzt. Es wird 3 h bei Rt. gerührt und

anschließend Wasser (50 mL) zugegeben. Der sich nach 1 h bildende Feststoff wird über eine Glasfilterfritte abgesaugt und in Chloroform gelöst. Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und mit 0.8 g Kieselgel versetzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und die Reaktion säulenchromatographisch (30 g Kieselgel, PE:EE, 4:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.403 g (0.837 mmol, 55%), (PE:EE, 4:1, $R_f = 0.28$), gelber Feststoff.

Smp.: 157 °C (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 11.42$ (s, 1H, NH), 9.15 (dq, $J_{H,H} = 2.4$ Hz, $J_{H,F} = 1.3$ Hz, 1H, 6), 8.49 (d, $J_{H,H} = 2.0$ Hz, 1H, 8), 7.79 (d, $J_{H,H} = 9.1$ Hz, 2H, 6^I, 2^I), 7.14 – 6.71 (m, 2H, 5^I, 3^I), 3.77 (s, 1H, 1^{II}) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 156.8$ (o, 1C, 4^I), 152.0 (o, 1C, 2), 149.6 (o, 1C, 9a), 135.8 (+, q, $J_{C,F} = 5.3$ Hz, 1C, 6), 134.3 (+, q, $J_{C,F} = 2.9$ Hz, 1C, 8), 130.0 (o, 1C, 1^I), 127.2 (o, 1C, 9), 125.8 (o, 1C, 4), 124.3 (+, 2C, 6^I, 2^I), 123.2 (o, q, $J_{C,F} = 273.3$ Hz, 1C, 1^{IV}), 113.9 (o, q, $J_{C,F} = 32.4$ Hz, 1C, 7), 118.8 (o, 1C, 3), 113.9 (+, 2C, 5^I, 3^I), 103.3 (o, 1C, 1^{III}), 55.3 (+, 1C, 1^{II}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3129, 3053, 2921, 2850, 1647, 1603, 1574, 1548, 1477, 1378, 1304, 1245, 1126, 1080, 1000, 915, 884, 829, 761, 709, 647, 598, 545, 516, 443$ cm⁻¹.

HR-MS (ESI): C₁₇H₁₀Cl₃F₃N₄O₃: ber. 502.9663 für [M + Na]⁺,

gef. 502.9664.

4-Fluoroanilin (**110b**) (0.222 g, 1.999 mmol) bei Rt. gegeben. Die Mischung wird 48 h gerührt. Der entstandene Feststoff wird über eine Glasfilterfritte abgesaugt, mit Wasser (4 x 15 mL) und Methanol (-20 °C, 4 x 3 mL) gewaschen. Der Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 0.254 g (0.648 mmol, 65%), gelber Feststoff.

Smp.: 191 °C (Zers.).

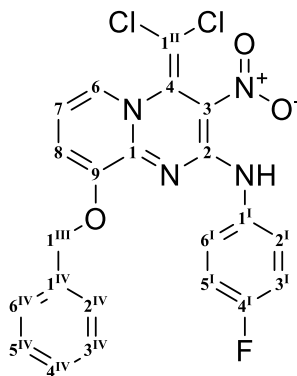
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.25 (s, 1H, NH), 9.38 (d, $J_{H,H}$ = 2.0 Hz, 1H, 6), 8.05 (dd, $J_{H,H}$ = 9.3, 2.0 Hz, 1H, 8), 7.80 – 7.54 (m, 2H, 6^I, 2^I), 7.41 – 7.11 (m, 3H, 9, 5^I, 3^I) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 159.6 (o, d, $J_{C,F}$ = 242.8 Hz, 1C, 4^I), 152.7 (o, 1C, 9a), 151.8 (o, 1C, 2), 144.0 (+, 1C, 6), 140.0 (+, 1C, 8), 133.3 (o, 1C, 1^I), 125.9 (d, $J_{C,F}$ = 8.4 Hz, 2C, 6^I, 2^I), 125.7 (o, 1C, 4), 123.0 (+, 1C, 9), 118.3 (o, 1C, 3), 115.3 (d, $J_{C,F}$ = 22.6 Hz, 2C, 5^I, 3^I), 115.3 (o, 1C, 7), 103.3 (o, 1C, 1^{II}), 97.8 (o, 1C, 1^{III}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3242, 3123, 3027, 2961, 2241 (CN), 1976, 1895, 1636, 1612, 1578, 1535, 1506, 1473, 1429, 1386, 1367, 1311, 1268, 1196, 1156, 1087, 947, 916, 892, 833, 792, 756, 706, 657, 618, 565, 519, 503, 448 cm⁻¹.

HR-MS (ESI): C₁₆H₈Cl₂N₅O₂: ber. 413.9937 für [M + Na]⁺,
gef. 413.9929.

4.5.20 Synthese von 9-(Benzyloxy)-4-(dichlormethylen)-*N*-(4-fluorphenyl)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-amin (**111u**)



Es wird zu einer Suspension von 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-9-(benzyloxy)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**78**) (0.666 g, 1.384 mmol) in

Methanol (50 mL) 4-Fluoranilin (**110b**) (0.279 mL, 2.91 mmol) gegeben und bei 40 °C für 3 d gerührt. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer eingedunstet, mit Wasser (60 mL) versetzt und 0.5 h gerührt. Der entstandene Feststoff wird über eine Glasfilterfritte abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.601 g (1.270 mmol, 92%), (PE:EE, 1:1, $R_f = 0.38$), gelber Feststoff.

Smp.: 159 °C (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 11.18$ (s, 1H, NH), 8.25 – 8.06 (m, 1H, 6), 7.96 (dd, $J_{H,H} = 8.8, 4.9$ Hz, 2H, 6^I, 2^I), 7.57 (d, $J_{H,H} = 8.0$ Hz, 1H, 8), 7.50 (d, $J_{H,H} = 6.7$ Hz, 2H, 6^{IV}, 2^{IV}), 7.49 – 7.41 (m, 3H, 5^{IV}, 4^{IV}, 3^{IV}), 7.19 – 7.03 (m, 1H, 7), 6.94 (dd, $J_{H,F} = 8.8$ Hz, 2H, 5^I, 3^I), 5.22 (s, 2H, 1^{III}) ppm.

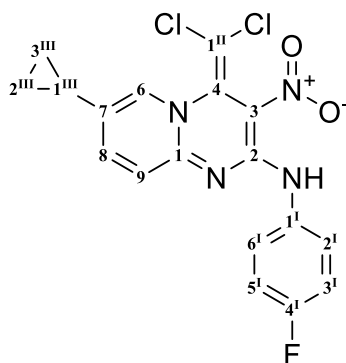
^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 158.7$ (o, d, $J_{C,F} = 242.0$ Hz, 1C, 4^I), 152.3 (o, 1C, 2), 148.6 (o, 1C, 9), 145.3 (o, 1C, 9a), 136.0 (o, 1C, 1^{IV}), 134.3 (o, d, $J_{C,F} = 2.7$ Hz, 1C, 1^I), 128.6 (+, 1C, 6), 128.5 (+, 2C, 5^{IV}, 3^{IV}), 128.2 (+, 1C, 4^{IV}), 127.7 (+, 2C, 6^{IV}, 2^{IV}), 126.9 (o, 1C, 4), 124.0 (+, d, $J_{C,F} = 7.8$ Hz, 2C, 6^I, 2^I), 119.1 (+, 1C, 8), 117.0 (o, 1C, 3), 115.0 (+, d, $J_{C,F} = 22.2$ Hz, 2C, 5^I, 3^I), 113.7 (+, 1C, 7), 102.4 (o, 1C, 1^{II}), 70.7 (-, 1C, 1^{III}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3452, 3113, 3083, 3037, 2210, 2199, 2187, 1626, 1609, 1555, 1472, 1437, 1318, 1365, 1296, 1260, 1223, 1195, 1163, 1088, 1031, 956, 921, 838, 732, 691, 521, 500, 462, 462, 433, 414$ cm⁻¹.

HR-MS (ESI): C₂₂H₁₅Cl₂FN₄O₃: ber. 495.0397 für [M + Na]⁺,

gef. 495.0400.

4.5.21 Synthese von 7-Cyclopropyl-4-(dichlormethylen)-N-(4-fluorphenyl)-3-nitro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidyl-2-amin (**111v**)



Zu einer Suspension von 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-7-cyclopropyl-4-(dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**67**) (0.40 g, 0.963 mmol) in Methanol (20 mL) wird 4-Fluoranilin (**110b**) (0.214 g, 1.927 mmol) gegeben und für 7 d bei 50 °C gerührt. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer eingengt und mit Wasser (50 mL) versetzt. Es wird mit Chloroform (4 x 15 mL) extrahiert, die gesammelten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, mit 0.7 g Kieselgel versetzt, und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es wird säulenchromatographisch (30 g Kieselgel, PE:EE, 4:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.151 g (0.371 mmol, 39%), (PE:EE, 1:1, R_f = 0.63), gelber Feststoff.

Smp.: 139 °C (Zers.).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.16 (s, 1H, NH), 8.39 (d, $J_{H,H}$ = 2.0 Hz, 1H, 6), 7.79 – 7.73 (m, 2H, 6^I, 2^I), 7.70 (dd, $J_{H,H}$ = 9.1, 2.2 Hz, 1H, 8), 7.35 – 6.98 (m, 3H, 9, 5^I, 3^I), 2.07 – 1.89 (m, 1H, 1C^{III}), 0.97 (ddd, $J_{H,H}$ = 8.4, 3.4, 1.5 Hz, 2H, 2A^{III}, 3A^{III}), 0.89 – 0.69 (m, 2H, 2B^{III}, 3B^{III}) ppm.

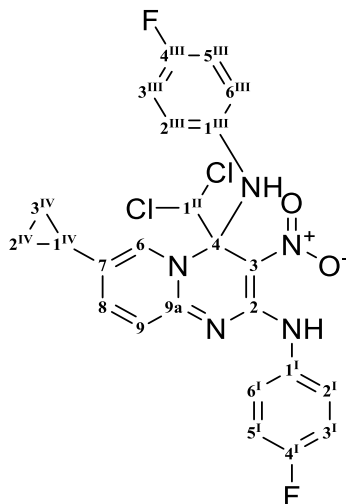
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 159.0 (o, d, $J_{C,F}$ = 241.8 Hz, 1C, 4^I), 152.9 (o, 1C, 2), 150.0 (o, 1C, 9a), 140.4 (+, 1C, 8), 133.9 (o, 1C, 1^I), 133.2 (+, 1C, 6), 130.7 (o, 1C, 7), 127.0 (o, 1C, 4), 124.7 (+, d, $J_{C,F}$ = 8.1 Hz, 2C, 6^I, 2^I), 121.8 (+, 1C, 9), 116.8 (o, 1C, 3), 115.3 (+, d, $J_{C,F}$ = 22.4 Hz, 2C, 5^I, 3^I), 102.3 (o, 1C, 1^{II}), 11.9 (+, 1C, 1^{III}), 8.6 (–, 2C, 3^{III}, 2^{III}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3087, 2954, 2923, 2853, 1638, 1607, 1576, 1542, 1472, 1419, 1371, 1349, 1272, 1235, 1217, 1189, 1085, 922, 875, 833, 741, 622, 568, 520, 505, 410 cm^{–1}.

HR-MS (ESI): C₁₈H₁₃Cl₂FN₄O₂: ber. 429.0292 für [M + Na]⁺,

gef. 429.0292.

4.5.22 Synthese von 7-Cyclopropyl-4-(dichlormethyl)-*N*²,*N*⁴-bis(4-fluorphenyl)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2,4-diamin (**112**)



Entstand als Nebenprodukt bei der Synthese von 7-Cyclopropyl-4-(dichlormethylen)-*N*-(4-fluorphenyl)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-amin (**111v**) (MTM227).

Ausbeute: 0.133 g (0.257 mmol, 27%), (PE:EE, 1:1, $R_f = 0.69$), gelber Feststoff.

Smp.: 127 °C (Zers.).

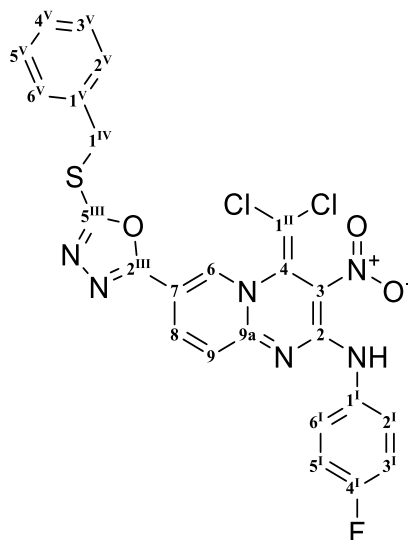
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.33 (s, 1H, N²H), 8.51 (d, $J_{H,H} = 2.2$ Hz, 1H, 6), 7.73 (dd, $J_{H,H} = 9.0$ Hz, $J_{H,F} = 5.0$ Hz, 2H, 6^I, 2^I), 7.69 (dd, $J_{H,H} = 9.1$, 2.2 Hz, 1H, 8), 7.42 (s, 1H, N⁴H), 7.22 – 7.16 (m, 2H, 5^I, 3^I), 7.14 (d, $J_{H,H} = 9.1$ Hz, 1H, 9), 7.09 (s, 1H, 1^{II}), 6.95 (t, $J_{H,H} = 8.9$ Hz, 2H, 5^{III}, 3^{III}), 6.66 (dd, $J_{H,H} = 9.0$ Hz, $J_{H,F} = 4.6$ Hz, 2H, 6^{III}, 2^{III}), 2.04 – 1.95 (m, 1H, 1C^{IV}), 1.00 – 0.89 (m, 2H, 3A^{IV}, 2A^{IV}), 0.72 – 0.65 (m, 1H, 2B^{IV}), 0.66 – 0.59 (m, 1H, 3B^{IV}) ppm.

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 159.0 (o, d, $J_{C,F} = 242.2$ Hz, 1C, 4^I), 156.7 (o, d, $J_{C,F} = 236.2$ Hz, 1C, 4^{III}), 153.8 (o, 1C, 2), 151.8 (o, 1C, 9a), 141.2 (+, 1C, 8), 139.2 (o, 1C, 1^{III}), 133.9 (o, d, $J_{C,F} = 2.5$ Hz, 1C, 1^I), 131.0 (+, 1C, 6), 130.1 (+, 1C, 7), 125.0 (+, d, $J_{C,F} = 8.0$ Hz, 2C, 6^I, 2^I), 123.5 (+, 1C, 9), 117.3 (+, d, $J_{C,F} = 7.6$ Hz, 2C, 6^{III}, 2^{III}), 115.4 (+, d, $J_{C,F} = 22.4$ Hz, 2C, 5^I, 3^I), 115.3 (+, d, $J_{C,F} = 22.2$ Hz, 2C, 5^{III}, 3^{III}), 102.9 (o, 2C, 3), 82.8 (o, 1C, 4), 73.6 (+, 1C, 1^{II}), 12.1 (+, 1C, 1^{IV}), 8.5 (-, 1C, 2^{IV}), 8.0 (-, 1C, 3^{IV}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3301, 2922, 2852, 1608, 1569, 1473, 1339, 1263, 1188, 1155, 1090, 917, 890, 827, 772, 636, 576, 555, 502 cm⁻¹.

HR-MS (ESI): $C_{24}H_{19}Cl_2F_2N_5O_2$: ber. 540.776 für $[M + Na]^+$,
gef. 540.0775.

4.5.23 Synthese von 7-(5-(Benzylthio)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-(dichlormethylen)-*N*-(4-fluorphenyl)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-amin (116a)



Zu einer Suspension aus 2-(2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-7-yl)-5-(benzylthio)-1,3,4-oxadiazol (**83**) (0.350 g, 0.619 mmol) in Methanol (50 mL) wird 4-Fluoranilin (**110b**) (0.176 mL, 1.857 mmol) gegeben. Es wird auf 50 °C aufgeheizt und 6 h gerührt. Nach dem Abkühlen auf Rt. wird Wasser (50 mL) dazugegeben und 1 h gerührt. Es wird mit Ethylacetat (5 x 30 mL) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, mit 0.5 g Kieselgel versetzt, und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es wird säulenchromatographisch aufgereinigt. (30 g Kieselgel, PE:EE, 3:1)

Ausbeute: 0.248 g (0.445 mmol, 72%), (PE:EE, 1:1, $R_f = 0.84$), gelber Feststoff.

Smp.: 162 °C (Zers.).

1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ = 11.26 (s, 1H, NH), 9.15 (d, $J_{H,H} = 2.0$ Hz, 1H, 6), 8.24 (dd, $J_{H,H} = 9.3, 2.1$ Hz, 1H, 8), 7.76 – 7.65 (m, 2H, 6^I, 2^I), 7.53 – 7.44 (m, 2H, 2^V, 6^V), 7.35 – 7.31 (m, 3H, 9, 3^V, 5^V), 7.30 – 7.26 (m, 2H, 4^V), 7.25 – 7.20 (m, 2H, 5^I, 3^I), 4.62 (s, 2H, 1^{IV}) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 163.8 (o, 1C, 5^{III}), 161.7 (o, 1C, 2^{III}), 159.5 (o, d, $J_{C,F} = 242.7$ Hz, 1C, 4^I), 152.8 (o, 1C, 2), 151.8 (o, 1C, 9a), 136.8 (o, 1C, 1^V), 136.7 (+, 1C, 8), 136.4 (+, 1C, 6), 133.4 (o, d, $J_{C,F} = 2.8$ Hz, 1C, 1^I), 129.0 (+, 2C, 2^V, 6^V), 128.6 (+, 2C, 3^V,

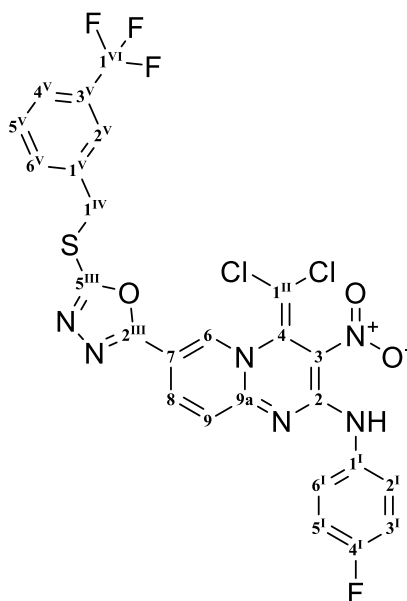
5^{V}), 127.8 (+, 1C, 4^{V}), 126.1 (o, 1C, 4), 125.7 (+, d, $J_{\text{C,F}} = 8.2$ Hz, 2C, 6^{V} , 2^{V}) 123.2 (+, 1C, 9), 117.8 (o, 1C, 3), 115.3 (+, d, $J_{\text{C,F}} = 22.4$ Hz, 2C, 5^{V} , 3^{V}) 110.1 (o, 1C, 7), 103.1 (o, 1C, 1^{H}), 35.7 (-, 1C, 1^{IV}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3055, 2919, 2097, 1886, 1730, 1650, 1618, 1583, 1543, 1462, 1391, 1338, 1265, 1230, 1180, 1082, 10140, 987, 932, 894, 884, 832, 793, 752, 696, 657, 578, 566, 547, 509, 491, 469, 417$ cm $^{-1}$.

HR-MS (ESI): C₂₄H₁₅Cl₂FN₆O₃S: ber. 579.0180 für [M + Na] $^{+}$,

gef. 579.0179.

4.5.24 Synthese von 4-(Dichlormethylen)-*N*-(4-fluorphenyl)-3-nitro-7-(5-((3-(trifluormethyl)benzyl)thio)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidyl-2-amin (116b)



Zu einer Suspension aus 2-(2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-7-yl)-5-((3-(trifluormethyl)benzyl)thio)-1,3,4-oxadiazol (**84**) (0.3 g, 0.474 mmol) in Methanol (30 mL) wird 4-Fluoranilin (**110b**) (0.1 mL, 0.947 mmol) gegeben. Es wird bei Rt. 16 h gerührt und anschließend Wasser (50 mL) dazugegeben und 1 h gerührt. Es wird mit Ethylacetat (5 x 30 mL) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, mit 0.5 g Kieselgel versetzt, und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es wird säulenchromatographisch aufgereinigt. (30 g Kieselgel, PE:EE, 3:1)

Ausbeute: 0.143 g (0.229 mmol, 48%), gelber Feststoff.

Smp.: 127 °C (Zers.).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.27 (s, 1H, NH), 9.14 (d, $J_{H,H}$ = 2.1 Hz, 1H, 6), 8.24 (dd, $J_{H,H}$ = 9.4, 2.1 Hz, 1H, 8), 7.87 (d, $J_{H,F}$ = 2.2 Hz, 1H, 2^V), 7.81 (d, $J_{H,H}$ = 7.8 Hz, 1H, 6^V), 7.75 – 7.69 (m, 2H, 2^I, 6^I), 7.64 (d, $J_{H,H}$ = 7.8 Hz, 1H, 4^V), 7.57 (dd, $J_{H,H}$ = 7.8 Hz, 1H, 5^V), 7.33 (d, $J_{H,H}$ = 9.4 Hz, 1H, 9), 7.26 – 7.17 (m, 2H, 3^I, 5^I), 4.71 (s, 2H, 1^{IV}) ppm.

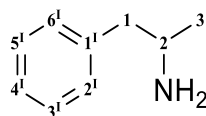
¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 163.6 (o, 1C, 5^{III}), 161.9 (o, 1C, 2^{III}), 159.5 (o, d, $J_{C,F}$ = 242.7 Hz, 1C, 4^I), 152.8 (o, 1C, 2), 151.8 (o, 1C, 9a), 138.6 (o, 1C, 1^V), 136.9 (+, 1C, 8), 136.4 (+, 1C, 6), 133.4 (o, d, $J_{C,F}$ = 2.7 Hz, 1C, 1^I), 133.2 (+, 1C, 6^V), 129.6 (+, 1C, 5^V), 129.2 (o, q, $J_{C,F}$ = 31.7 Hz, 1C, 3^V), 126.1 (o, 1C, 4), 125.7 (+, m, 3C, 2^I, 6^I, 2^V), 124.5 (+, q, $J_{C,F}$ = 3.8 Hz, 1C, 4^V), 124.0 (o, q, $J_{C,F}$ = 272.5, 271.7 Hz, 1C, 1^{VI}), 123.1 (+, 1C, 9), 117.8 (o, 1C, 3), 115.3 (+, d, $J_{C,F}$ = 22.5 Hz, 2C, 3^I, 5^I), 110.1 (o, 1C, 7), 103.1 (o, 1C, 1^{II}), 35.0 (–, 1C, 1^{IV}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3067, 2922, 2852, 2044, 2019, 1978, 1737, 1647, 1611, 1473, 1545, 1462, 1378, 1328, 1258, 1226, 1182, 1157, 1119, 1074, 978, 934, 898, 832, 792, 754, 697, 656, 617, 579, 551, 503, 417 cm^{–1}.

HR-MS (ESI): C₂₅H₁₄Cl₂F₄N₆O₃S: ber. 647.0054 für [M + Na]⁺,

gef. 647.0041.

4.5.25 Synthese von 1-Phenylpropyl-2-amin (118a)



Zu einer Lösung aus 1-Phenylpropan-2-on (**117**) (1.744 g, 13 mmol) in Methanol (40 mL) wird Ammoniumacetat (12.53 g, 163 mmol) gegeben und für 5 min bei Rt. gerührt. Es wird Natriumcyanoborohydrid (0.572 g, 9.10 mmol) zugegeben und 3 d bei Rt. gerührt. Zu dieser Lösung wird 6 M HCl (50 mL) gegeben und die Lösung mit Diethylether (3 x 20 mL) extrahiert. Die Lösung wird mit Natronlauge auf pH = 10 eingestellt und mit Dichlormethan (3 x 40 mL) extrahiert. Die vereinigten Dichlormethanphasen werden über Natriumsulfat

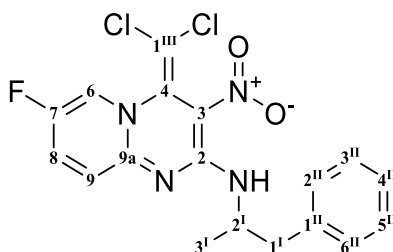
getrocknet, filtriert, das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.13 g (8.36 mmol, 64%), farbloses Öl.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.35 – 7.17 (m, 5H, 5^{I} , 4^{I} , 3^{I} , 2^{I} , 6^{I}), 3.26 – 3.11 (m, 1H, 2), 2.72 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 13.3, 5.3 Hz, 1H, 1_{A}), 2.53 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 13.2, 8.1 Hz, 1H, 1_{B}), 1.28 (s, 2H, NH_2), 1.13 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 6.2 Hz, 3H, 3) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 139.8 (o, 1C, 1^{I}), 129.4 (+, 2C, 2^{I} , 6^{I}), 128.5 (+, 2C, 5^{I} , 3^{I}), 126.3 (+, 1C, 4^{I}), 48.6 (+, 1C, 2), 46.8 (-, 1C, 1), 23.7 (+, 1C, 3) ppm.

4.5.26 Synthese von 4-(Dichlormethylen)-7-fluor-3-nitro-*N*-(1-phenylpropan-2-yl)-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidyl-2-amin (119a)



Zu einer Suspension von 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-7-fluor-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**57**) (0.475 g, 1.208 mmol) in Methanol (50 mL) wird 1-Phenylpropan-2-amin (**118a**) (0.327 g, 2.416 mmol) gegeben und bei Rt. für 1 d gerührt. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer eingengt und der entstandene Feststoff über eine Glasfilterfritte abgesaugt und mit Methanol (3 x 5 mL) gewaschen.

Ausbeute: 0.420 g (1.026 mmol, 85%), (PE:EE, 1:1, R_f = 0.69), gelber Feststoff.

Smp.: 153 °C (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 9.34 (s, 1H, NH), 8.80 (br, 1H, 6), 7.97 (br, 1H, 8), 7.23 (br, 6H, 9, 6^{II} , 5^{II} , 4^{II} , 3^{II} , 2^{II}), 4.57 (br, 1H, 2^{I}), 3.01 – 2.83 (br, 2H, 1^{I}), 1.39 – 1.03 (br, 1H, 3^{I}) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 154.5 (o, 1C, 2), 150.9 (d, $J_{\text{C,F}}$ = 245.9 Hz, 7), 150.1 (o, 1C, 9a), 138.3 (o, 1C, 1^{II}), 132.3 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 21.4 Hz, 1C, 8), 129.2 (+, 2C, 5^{II} , 3^{II}), 128.2 (+, s, 2C, 6^{II} , 2^{II}), 128.0 (+, s, 2C, 6^{II} , 2^{II}), 126.7 (o, 1C, 4), 126.1 (+, s, 1C, 4^{II}), 123.8 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 41.9 Hz, 1C, 6), 123.4 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 7.8 Hz, 1C, 9), 116.1 (o, 1C, 3), 102.0

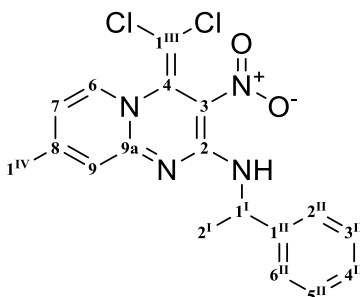
(o, 1C, 1^{III}), 48.3 (+, 1C, 2^I), 42.1(-, s, 1C, 1^I), 41.9 (-, s, 1C, 1^I), 20.2 (+, s, 1C, 3^I), 19.8 (+, s, 1C, 3^I) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3270, 3129, 3072, 2978, 2934, 2871, 2161, 1686, 1662, 1598, 1569, 1503, 1480, 1449, 1437, 1356, 1284, 1230, 1126, 1082, 1000, 945, 903, 845, 825, 812, 773, 748, 694, 609, 536, 514, 485, cm⁻¹.

HR-MS (ESI): C₁₈H₁₅Cl₂FN₄O₂: ber. 431.0448 für [M + Na]⁺,

gef. 431.0460.

4.5.27 Synthese von 4-(Dichlormethylen)-8-methyl-3-nitro-*N*-(1-phenylethyl)-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (119b)



Zu einer Suspension von 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-8-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**52**) (0.385 g, 0.99 mmol) in Methanol (20 mL) wird R/S-1-Phenylethyl-1-amin (**118b**) (0.255 mL, 1.980 mmol) gegeben und für 3 d bei Rt. gerührt. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und der entstandene Feststoff über eine Glasfilterfritte abgesaugt, mit Wasser (3 x 10 mL) und Methanol (3 x 3 mL) gewaschen.

Ausbeute: 0.337 g (0.861 mmol, 87%), (PE:EE, 1:1, R_f = 0.56), gelber Feststoff.

Smp.: 133 °C (Zers.).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.70 (d, $J_{H,H}$ = 8.1 Hz, 1H, NH), 8.35 (d, $J_{H,H}$ = 6.9 Hz, 1H, 6), 7.52 – 7.31 (m, 4H, 6^{II}, 5^{II}, 3^{II}, 2^{II}), 7.26 (s, 1H, 4^{II}), 7.06 (d, $J_{H,H}$ = 37.1 Hz, 1H, 9), 6.91 (s, 1H, 7), 5.47 (d, $J_{H,H}$ = 57.3 Hz, 1H, 1^I), 2.35 (d, $J_{H,H}$ = 5.4 Hz, 1H, 1^{IV}), 1.56 (d, $J_{H,H}$ = 26.8 Hz, 1H, 2^I) ppm.

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 154.4 (o, 1C, 2), 154.1 (o, 1C, 8), 151.3 (o, 1C, 9a), 143.6 (o, 1C, 1^{II}), 143.3 (o, 1C, 1^{II}), 136.0 (+, 1C, 6), 128.6 (+, 2C, 5^{II}, 3^{II}), 127.2 (+, 1C, 4^{II}), 127.0 (o, 1C, 4), 126.4 (+, 2C, 6^{II}, 2^{II}), 126.1 (+, 2C, 6^{II}, 2^{II}), 120.4 (+, 1C, 9), 120.3

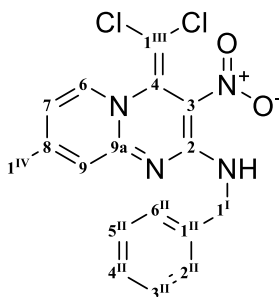
(+, 1C, 9), 115.7 (o, 1C, 3), 115.5 (+, 1C, 7), 102.5 (o, 1C, 1^{III}), 50.0 (+, 1C, 1^I), 49.8 (+, 1C, 1^I), 22.4 (+, 1C, 2^I), 21.1 (+, 1C, 1^{IV}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3258, 3058, 3028, 2975, 2927, 2226, 2186, 2160, 2024, 2014, 2004, 1981, 1644, 1562, 1487, 1452, 1358, 1283, 1239, 1183, 1091, 1021, 1009, 982, 963, 916, 875, 725, 781, 756, 698, 643, 619, 596, 546, 526, 470, 410 cm⁻¹.

HR-MS (ESI): C₁₈H₁₆Cl₂N₄O₂: ber. 413.0548 für [M + Na]⁺,

gef. 413.0561.

4.5.28 Synthese von *N*-Benzyl-4-(dichlormethylen)-8-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-amin (119c)



In Methanol (25 mL) wird Benzylamin (**118c**) (0.689 mL, 6.32 mmol) vorgelegt und 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-8-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**52**) (1.200 g, 3.08 mmol) zugegeben und die Suspension 14 h bei Rt. gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 20 mL verd. Salzsäure (5%) hinzugegeben und für 30 min gerührt. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert und mit kalter Salzsäure (5%, 2 x 5 mL), Wasser (3 x 5 mL) und kaltem Methanol (3 x 3 mL) gewaschen. Der Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.093 g (2.90 mmol, 94%), (PE:EE, 1:1, R_f = 0.4), gelber Feststoff.

Smp.: 191 °C (Zers.).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.81 (t, $J_{H,H}$ = 6.2 Hz, 1H, NH), 8.35 (d, $J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 1H, 6), 7.42 – 7.28 (m, 4H, 6^{II}, 5^{II}, 3^{II}, 2^{II}), 7.29 – 7.18 (m, 1H, 4^{II}), 7.07 (dt, $J_{H,H}$ = 2.0, 0.9 Hz, 1H, 9), 6.91 (dd, $J_{H,H}$ = 7.0, 2.0 Hz, 1H, 7), 4.75 (d, $J_{H,H}$ = 52.4 Hz, 2H, 1^I), 2.36 (d, $J_{H,H}$ = 1.0 Hz, 3H, 1^{IV}) ppm.

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 155.1 (o, 1C, 2), 154.1 (o, 1C, 8), 151.4 (o, 1C, 9a), 138.9 (o, 1C, 1^{II}), 135.9 (+, 1C, 6), 128.5 (+, 2C, 6^{II}, 2^{II}), 127.7 (+, 2C, 5^{II}, 3^{II}), 127.2 (o,

^{13}C , 4), 127.1 (+, ^{13}C , 4^{II}), 120.3 (+, ^{13}C , 9), 115.5 (o, ^{13}C , 3), 115.4 (+, ^{13}C , 7), 102.4 (o, ^{13}C , 1^{III}), 43.9 (-, ^{13}C , 1^I), 21.1 (+, ^{13}C , 1^{IV}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3258, 1646, 1590, 1539, 1494, 1355, 1269, 1248, 1232, 1181, 1115, 1077, 906, 861, 788, 756, 743, 733, 707, 643, 620, 596, 481 cm^{-1} .

ESI-MS (30 eV): m/z (%) = 399 (75) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 777 (100) $[2\text{M} + \text{Na}]^+$.

HR-MS (ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$: ber. 399.0392 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,

gef. 399.0389.

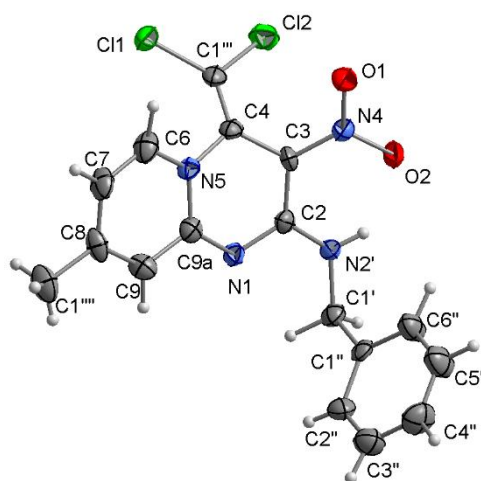
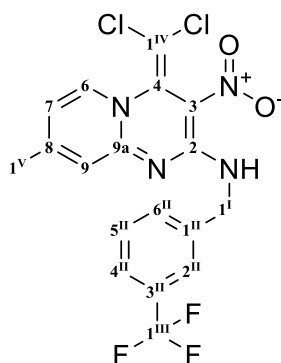


Abbildung 27: Kristallstruktur von *N*-Benzyl-4-(dichlormethylen)-8-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-amin (**119c**).

Summenformel	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$
Molekulargewicht / [g/mol]	377.23
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe / Z	$P2_1/c$ (Nr. 14) / 4
a [Å]	7.763(1)
b [Å]	10.987(2)
c [Å]	19.665(4)
β [°]	90.71(2)
V [Å ³]	1677.2(6)
D_{calc} [g/cm ³]	1.494
λ (MoK α) [Å]	0.71069

μ (MoK α) [mm ⁻¹]	0.406
$F(000)$	776
T [K]	223(2)
$\Theta_{\min, \max}$ [°]	2.07 – 25.35
$h_{\min}, h_{\max}, k_{\min}, k_{\max}, l_{\min}, l_{\max}$	-9, 9, -13, 13, -23, 23
Gemessene Reflexe	25477
Symmetrieunabhängige Reflexe	3068
Daten / Parameter	3068 279
$R1$ / $wR2$ -Werte [$I > 2\sigma(I)$]	0.0901 / 0.1339
$R1$ / $wR2$ -Werte [alle Daten]	0.1004 / 0.1779
GooF (F^2)	1.058
$\Delta\rho_{\text{fin}}$ (max / min) [e Å ⁻³]	-0.296 / 0.300

4.5.29 Synthese von 4-(Dichlormethylen)-8-methyl-3-nitro-*N*-(3-(trifluormethyl)benzyl)-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidyl-2-amin (119d)



In Methanol (12 mL) wird (3-(Trifluormethyl)benzylamin (**118d**) (0.377 mL, 2.63 mmol) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4(dichlormethylen)-8-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**52**) (0.500 g, 1.285 mmol) wird das Gemisch 17 h bei Rt. gerührt. Es wird Wasser (20 mL) zugegeben und der entstandene Feststoff über eine Filterfritte abgesaugt. Der Feststoff wird aus Methanol:Wasser (100:5) umkristallisiert und anschließend im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 0.541 g (1.215 mmol, 95%), (PE:EE, 1:1, R_f = 0.48), gelber Feststoff.

Smp.: 129 °C (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ = 9.88 (t, $J_{\text{H,H}}$ = 6.3 Hz, 1H, NH), 8.35 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 7.0 Hz, 1H, 6), 7.77 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 1.8 Hz, 1H, 2^{II}), 7.69 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 7.7 Hz, 1H, 6^{II}), 7.63 – 7.58 (m, 1H, 4^{II}), 7.56 (t, $J_{\text{H,H}}$ = 7.7 Hz, 1H, 5^{II}), 7.07 – 7.00 (m, 1H, 9), 6.91 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 7.0, 1.9 Hz, 1H, 7), 4.81 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 68.2 Hz, 2H, 1^I), 2.35 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 1.0 Hz, 3H, 1^V) ppm.

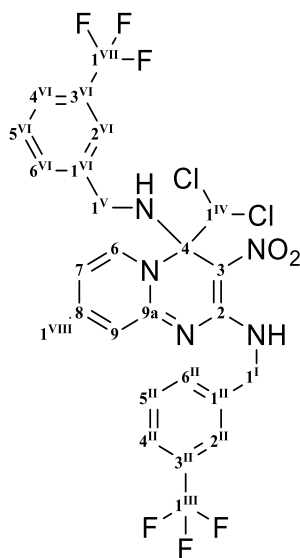
^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 155.2 (o, 1C, 2), 154.1 (o, 1C, 8), 151.3 (o, 1C, 9a), 140.6 (o, 1C, 1^{II}), 136.0 (+, 1C, 6), 132.0 (+, 1C, 6^{II}), 129.5 (+, 1C, 5^{II}), 129.0 (o, q, $J_{\text{C,F}}$ = 31.4 Hz, 1C, 3^{II}), 127.1 (o, 1C, 4), 124.5 (+, q, $J_{\text{C,F}}$ = 3.9 Hz, 1C, 2^{II}), 124.3 (o, q, $J_{\text{C,F}}$ = 272.4 Hz, 1C, 1^{III}), 123.7 (+, q, $J_{\text{C,F}}$ = 3.9 Hz, 1C, 4^{II}), 120.3 (+, 1C, 9), 115.6 (o, 1C, 3), 115.5 (+, 1C, 7), 102.3 (o, 1C, 1^{IV}), 43.5 (-, 1C, 1^I), 21.1 (+, 1C, 1^V) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3264, 1646, 1576, 1495, 1381, 1326, 1272, 1251, 1232, 1178, 1108, 997, 953, 902, 864, 797, 782, 757, 701, 658, 473 cm^{-1} .

HR-MS (ESI): $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$: ber. 467.0260 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,

gef. 467.0261.

4.5.30 Synthese von (S)-4-(Dichlormethyl)-8-methyl-3-nitro-N2,N4-bis(3-(trifluoromethyl)benzyl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2,4-diamin (121)



In Methanol (12 mL) wird (3-(Trifluormethyl)benzylamin (**120**) (0.411 mL, 2.87 mmol) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-4(dichlormethylen)-8-methyl-3-nitro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin (**52**) (0.545 g, 1.400 mmol) wird das Gemisch 14 h bei 40 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 20 mL verd. Salzsäure (5%) hinzugegeben und für 30 min gerührt. Dann wird mit Chloroform (4 x 10 mL) extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, mit

0.5 g Kieselgel versetzt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wird säulenchromatographisch aufgereinigt. (30 g Kieselgel, PE:EE, 1:1)

Ausbeute: 0.361 g (0.580 mmol, 41%), gelber Feststoff.

Smp.: 161 °C (Zers.).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 11.03 (dd, $J_{H,H}$ = 5.9, 5.9 Hz, 1H, 1^INH), 8.72 (d, $J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1H, 6), 7.62 (td, J = 1.8, 1.0 Hz, 1H, 4^{II}), 7.56 – 7.51 (m, 2H, 5^{II}, 2^{II}), 7.49 – 7.43 (m, 3H, 4^{VI}, 2^{VI}, 6^{II}), 7.42 – 7.38 (m, 1H, 5^{VI}), 7.34 (tt, $J_{H,H}$ = 7.6, 0.8 Hz, 1H, 6^{VI}), 6.81 (s, 1H, 1^{IV}), 6.74 – 6.70 (m, 1H, 7), 6.55 (dd, $J_{H,H}$ = 7.3, 2.1 Hz, 1H, 9), 4.98 (dd, $J_{H,H}$ = 15.3, 5.9 Hz, 1H, 1^I), 4.80 (dd, $J_{H,H}$ = 15.3, 5.9 Hz, 1H, 1^I), 4.12 (dd, $J_{H,H}$ = 9.4, 3.7 Hz, 1H, 1^VNH), 3.82 (dd, $J_{H,H}$ = 12.8, 3.7 Hz, 1H, 1^V), 3.47 (dd, $J_{H,H}$ = 12.8, 9.4 Hz, 1H, 1^V), 2.32 (d, $J_{H,H}$ = 1.0 Hz, 3H, 1^{VIII}) ppm.

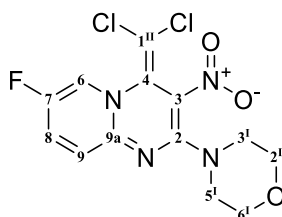
¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 156.3 (o, 1C, 2), 154.4 (o, 1C, 9a), 153.9 (o, 1C, 8), 139.4 (o, 1C, 1^{II}), 139.0 (o, 1C, 1^{VI}), 134.4 (+, 1C, 6), 132.0 (+, d, $J_{C,F}$ = 1.3 Hz, 1C, 5^{VI}), 131.1 (o, q, $J_{C,F}$ = 33.1 Hz, 1C, 3^{VI}), 130.9 (+, d, $J_{C,F}$ = 1.5 Hz, 1C, 5^{II}), 130.9 (o, q, $J_{C,F}$ = 32.4 Hz, 1C, 3^{II}), 129.3 (+, 1C, 6^{II}), 129.2 (+, 1C, 6^{VI}), 125.3 (+, q, $J_{C,F}$ = 3.8 Hz, 1C, 4^{VI}), 124.6 (+, q, $J_{C,F}$ = 3.8 Hz, 1C, 4^{II}), 124.4 (+, q, $J_{C,F}$ = 3.7 Hz, 1C, 2^{VI}), 124.4 (+, q, $J_{C,F}$ = 3.7 Hz, 1C, 2^{II}), 124.2 (o, q, $J_{C,F}$ = 272.3 Hz, 1C, 1^{III}), 124.09 (o, q, $J_{C,F}$ = 272.3 Hz, 1C, 1^{VII}), 115.4 (+, 1C, 9), 103.2 (o, 1C, 3), 83.2 (o, 1C, 4), 73.2 (+, 1C, 1^{IV}), 48.0 (-, 1C, 1^V), 44.3 (-, 1C, 1^I), 21.4 (+, 1C, 1^{VIII}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3350, 3245, 1646, 1567, 1510, 1465, 1427, 1362, 1343, 1322, 1265, 1234, 1198, 1177, 1159, 1107, 1068, 1001, 905, 892, 869, 796, 769, 700, 613, 549, 506, 464 cm⁻¹.

HR-MS (ESI): C₂₆H₂₁Cl₂F₆N₅O₂: ber. 642.0874 für [M + Na]⁺,

gef. 642.0874.

4.5.31 Synthese von 4-(4-(Dichlormethylen)-7-fluor-3-nitro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl)morpholin (124a)



Zu einer Lösung aus **57** (0.800 g, 2.035 mmol) in 15 mL Methanol wird bei Rt. Morpholin (0.886 mL, 10.170 mmol) gegeben und 16 h gerührt. Es wird weitere 5 h auf 45 °C erwärmt und gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, 25 mL Wasser hinzugegeben und die Suspension 1 h gerührt. Der Feststoff wird abfiltriert und mit Wasser (3 x 10 mL) und kaltem Methanol (0 °C, 3 x 5 mL) gewaschen. Der Feststoff wird im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0.650 g (1.800 mmol, 88%), ($R_f = 0.36$, PE:EE 1:1), gelber Feststoff.

Smp.: 149 °C (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.17$ (ddd, $J_{\text{H,F}} = 3.8$ Hz, $J_{\text{H,H}} = 2.8, 0.6$ Hz, 1H, 6), 7.58 (ddd $J_{\text{H,H}} = 9.8, 2.8$ Hz, $J_{\text{H,F}} = 6.6$ Hz, 1H, 8), 7.15 (ddd, $J_{\text{H,H}} = 9.8, 0.6$ Hz, $J_{\text{H,F}} = 5.3$ Hz, 1H, 9), 4.27 – 3.58 (m, 8H, 2^I, 3^I, 5^I, 6^I) ppm.

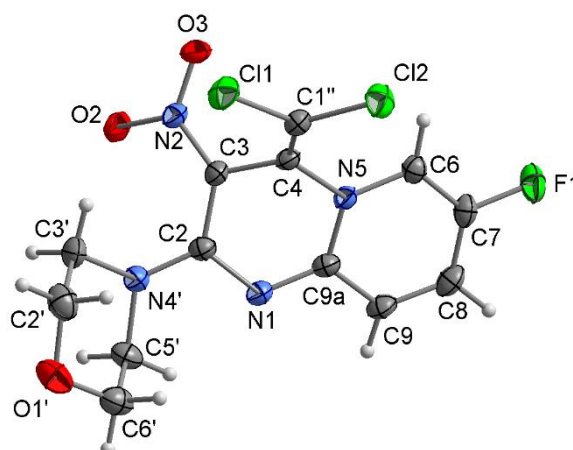
^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.7$ (o, 1C, 2), 151.6 (o, d, $J_{\text{C,F}} = 244.6$ Hz, 1C, 7), 150.2 (o, 1C, 9a), 131.4 (+, d, $J_{\text{C,F}} = 23.0$ Hz, 1C, 8), 127.4 (o, 1C, 4), 124.5 (+, d, $J_{\text{C,F}} = 7.3$ Hz, 1C, 9), 122.9 (+, d, $J_{\text{C,F}} = 39.2$ Hz, 1C, 6), 122.2 (o, 1C, 3), 94.76 (o, 1C, 1^{II}), 67.0 (-, 4C, 2^I, 3^I, 5^I, 6^I) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3110, 3073, 3002, 2954, 2939, 2910, 2888, 2842, 1654, 1606, 1550, 1523, 1498, 1462, 1453, 1435, 1393, 1372, 1328, 1294, 1279, 1267, 1251, 1244, 1226, 1153, 1133, 1110, 1096, 1067, 1026, 1099, 992, 982, 944, 925, 908, 851, 813, 762, 753, 747, 737, 698, 640, 629, 578, 540, 485, 471, 462, 438, 426$ cm⁻¹.

ESI-MS: m/z (%) = 383 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 361 (40) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_3\text{Cl}_2\text{F}$: ber. 361.0270 für $[\text{M} + \text{H}]^+$,

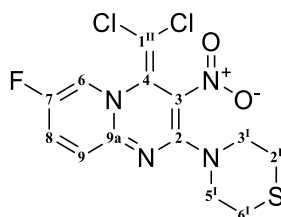
gef. 361.0270.

Röntgenstrukturanalytische Daten:**Abbildung 28:** 4-(4-(Dichlormethylen)-7-fluor-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimid-2-yl)morpholin (**124a**).

Summenformel	C ₁₃ H ₁₁ Cl ₂ FN ₄ O ₃
Molekulargewicht / [g/mol]	361.16
Kristallsystem	triklin
Raumgruppe / Z	<i>P</i> -1 (Nr. 2) / 2
<i>a</i> [Å]	7.940(2)
<i>b</i> [Å]	10.551(3)
<i>c</i> [Å]	10.807(2)
β [°]	109.697(19)
<i>V</i> [Å ³]	715.4(3)
<i>D</i> _{calc} [g/cm ³]	1.677
λ (MoK α) [Å]	0.71073
μ (MoK α) [mm ⁻¹]	0.486
<i>F</i> (000)	368
<i>T</i> [K]	293(2)
$\Theta_{\min, \max}$ [°]	2.29 – 25.67
<i>h</i> _{min} , <i>h</i> _{max} , <i>k</i> _{min} , <i>k</i> _{max} , <i>l</i> _{min} , <i>l</i> _{max} ,	-9, 9, -12, 12, -13, 13
Gemessene Reflexe	7099
Symmetrieunabhängige Reflexe	2609
Daten / Parameter	2609 / 253

$R1 / wR2$ -Werte [$I > 2\sigma(I)$]	0.0467 / 0.1400
$R1 / wR2$ -Werte [alle Daten]	0.0482 / 0.1419
GooF (F^2)	1.120
$\Delta\rho_{\text{fin}}$ (max / min) [$\text{e } \text{\AA}^{-3}$]	0.372 / -0.449

4.5.32 Synthese von 4-(4-(Dichlormethylen)-7-fluor-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-yl)thiomorpholin (124b)



Zu einer Lösung aus **57** (1.200 g, 3.05 mmol) in 22 mL Methanol wird bei Rt. Thiomorpholin (1.529 mL, 15.26 mmol) gegeben und 20 h gerührt. Nach beenden der Reaktion wird die Lösung am Rotationsverdampfer eingengt und mit 25 mL Wasser versetzt. Nach 1 h Rühren wird der entstandene Feststoff abfiltriert und mit Wasser (6 x 5 mL) und kaltem Methanol (0 °C, 5 x 3 mL) gewaschen. Der Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.027 g (2.720 mmol, 89%), gelb-oranger Feststoff.

Smp.: 158 °C (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 8.18 (ddd, $J_{\text{H,F}}$ = 3.6 Hz, $J_{\text{H,H}}$ = 2.8, 0.7 Hz, 1H, 6), 7.58 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 9.7, 2.8 Hz, $J_{\text{H,F}}$ = 6.6 Hz, 1H, 8), 7.17 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 9.7, 0.7 Hz, $J_{\text{H,F}}$ = 5.3 Hz, 1H, 9), 4.47 – 3.65 (m, 4H, 3^I, 5^I), 3.15 – 2.59 (m, 4H, 2^I, 6^I) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 157.2 (o, 1C, 2), 151.7 (o, d, $J_{\text{C,F}}$ = 244.5 Hz, 1C, 7), 150.2 (o, 1C, 9a), 131.4 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 23.1 Hz, 1C, 8), 127.4 (o, 1C, 4), 124.6 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 7.2 Hz, 1C, 9), 122.9 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 39.3 Hz, 1C, 6), 122.3 (o, 1C, 3), 100.1 (o, 1C, 1^{II}), 54.7 (-, 2C, 3^I, 5^I), 28.1 (-, 2C, 2^I, 6^I) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3071, 1654, 1609, 1535, 1495, 1462, 1449, 1393, 1386, 1369, 1341, 1315, 1284, 1265, 1255, 1230, 1217, 1205, 1144, 1128, 1104, 1028, 980, 957, 948, 899, 854, 812, 765, 755, 750, 739, 539 cm^{-1} .

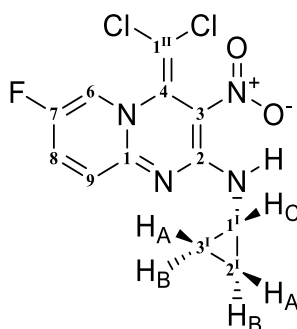
MS (DEP, 70 eV): m/z (%) = 293 (15) $[M-CCl_2]^+$, 250 (20), 248 (15) $[M-CCl_2NO_2]^+$, 188 (15), 137 (10), 97 (20).

ESI-MS (10 eV): m/z (%) = 399 (100) $[M + Na]^+$, 777 (90) $[2M + Na]^+$.

HR-MS (ESI): $C_{13}H_{11}N_4O_2Cl_2FS$: ber. 398.9862 für $[M + Na]^+$,

gef. 398.9864.

4.5.33 Synthese von *N*-Cyclopropyl-4-(dichlormethylen)-7-fluor-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-amin (124c)



Zu einer Suspension aus 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-7-fluor-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**57**) (0.45 g, 1.145 mmol) in Methanol (20 mL) wird langsam Cyclopropylamin (0.159 mL, 2.289 mmol) bei Rt. getropft. Die Mischung wird 4 h bei 40 °C gerührt. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer eingeeengt, mit Wasser (30 mL) versetzt und 30 min gerührt. Der Feststoff wird über eine Filterfritte abfiltriert, mit Wasser (3 x 10 mL) und Methanol (4 x 4 mL) gewaschen und anschließend im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 0.301 g (0.909 mmol, 79%), (PE:EE, 1:1, R_f = 0.38), gelber Feststoff.

Smp.: 169 °C (Zers.).

1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ = 9.26 (d, $J_{H,H}$ = 5.4 Hz, 1H, NH), 8.85 (ddd, $J_{H,H}$ = 2.8, 0.6 Hz, $J_{H,F}$ = 4.5 Hz, 1H, 6), 8.01 (ddd, $J_{H,H}$ = 10.0, 2.8 Hz, $J_{H,F}$ = 7.3 Hz, 1H, 8), 7.29 (ddd, $J_{H,H}$ = 10.0, 0.6 Hz, $J_{H,F}$ = 5.4 Hz, 1H, 9), 3.21 (tdt, $J_{H,H}$ = 7.5, 5.3, 4.0 Hz, 1H, 1C^I), 0.81 (dd, $J_{H,H}$ = 7.5, 3.1 Hz, 2H, 2A^I, 3A^I), 0.75 – 0.70 (m, 2H, 2B^I, 3B^I) ppm.

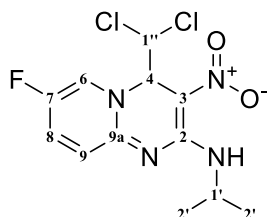
^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 156.1 (o, 1C, 2), 151.0 (o, d, $J_{C,F}$ = 238.1 Hz, 1C, 7), 150.2 (o, 1C, 9a), 132.5 (+, d, $J_{C,F}$ = 23.5 Hz, 1C, 8), 126.7 (o, 1C, 4), 124.0 (+, d, $J_{C,F}$ = 40.7 Hz, 1C, 6), 123.4 (+, d, $J_{C,F}$ = 7.8 Hz, 1C, 9), 116.2 (o, 1C, 3), 101.9 (o, 1C, 1^{II}), 24.5 (+, 1C, 1^I), 6.7 (d, J = 89.7 Hz, 2^{II}, 3^{II}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3276, 3100, 3070, 2997, 1732, 1657, 1582, 1544, 1503, 1472, 1359, 1259, 1205, 1174, 1132, 1092, 960, 897, 812, 774, 754, 730, 699, 615, 597, 542, 474 cm^{-1} .

HR-MS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_2$: ber. 352.9979 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,

gef. 352.9979.

4.5.34 Synthese von 4-(Dichlormethylen)-7-fluor-*N*-isopropyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-amin (124d)



Zu einer Suspension von **57** (1.00 g, 2.54 mmol) in 21 mL Methanol wird bei Rt. Isopropylamin (0.451 mL, 7.63 mmol) hinzugegeben. Die Suspension verfärbt sich schnell zu einem dunklen Rot. Das Gemisch wird 18 h bei Rt. gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, 21 mL Wasser hinzugegeben und die Suspension 24 h gerührt. Danach wird der Feststoff abfiltriert, mit Wasser (3 x 5 mL) und kaltem Methanol (-20 °C, 3 x 4 mL) gewaschen. Das Produkt ist gut löslich in Methanol und Diethylether, daher sollten die Waschlösungen auf -20 °C gekühlt werden.

Ausbeute: 0.456 g (1.369 mmol, 54%), gelber Feststoff.

Smp.: 136 °C.

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 9.28 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 8.0, 1H, N-H), 8.83 (dd, $J_{\text{H,F}}$ = 4.5 Hz, $J_{\text{H,H}}$ = 2.8 Hz, 1H, 6), 7.99 (ddd, $J_{\text{H,F}}$ = 7.3 Hz, $J_{\text{H,H}}$ = 10.0, 2.8 Hz, 1H, 8), 7.26 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 10.0 Hz, $J_{\text{H,F}}$ = 5.3 Hz, 1H, 9), 4.41 (qd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.0, 6.5 Hz, 1H, 1'), 1.24 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 30.5 Hz, 6H, 2') ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 154.1 (o, 1C, 2), 150.9 (o, d, $J_{\text{C,F}}$ = 238.1 Hz, 1C, 7), 150.4 (o, 1C, 9a), 132.4 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 23.6 Hz, 1C, 8), 126.9 (o, 1C, 4), 123.9 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 40.7 Hz, 1C, 6), 123.3 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 7.8 Hz, 1C, 9), 116.1 (o, 1C, 3), 102.0 (o, 1C, 1'), 42.7 (+, 1C, 1'), 22.5 (+, d, J = 19.6 Hz, 2C, 2') ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3278, 3053, 2225, 1661, 1606, 1571, 1557, 1549, 1507, 1477, 1464, 1455, 1391, 1368, 1356, 1336, 1325, 1281, 1249, 1238, 1202, 1171, 1154, 1132, 1104, 1092, 1003, 952, 926, 906, 894, 856, 824, 815, 776, 757, 750, 738, 722, 699, 667, 649, 6733, 622, 608,

597, 579, 573, 555, 541, 525, 519, 510, 496, 480, 463, 458, 450, 445, 439, 426, 419, 406 cm^{-1} .

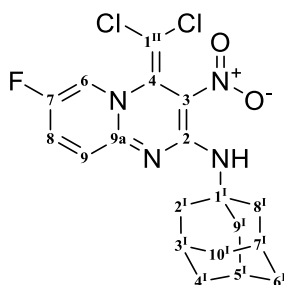
MS (DEP, 70 eV): m/z (%) = 261 (15), 238 (25), 204 (45) $[\text{M} - \text{CCl}_2\text{NO}_2]^+$, 163 (25) $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_5\text{NO}_2\text{Cl}_2]^+$, 138 (15), 108 (15).

ESI-MS: m/z (%) = 689 (100) $[2\text{M} + \text{Na}]^+$, 355 (90) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

HR-MS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}_2\text{F}$: ber. 393.0321 für $[\text{M} + \text{H}]^+$,

gef. 333.0323.

4.5.35 Synthese von *N*-(Adamantan-1-yl)-4-(dichlormethylen)-7-fluor-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidyl-2-amin (124e)



Zu einer Suspension aus **57** (0.500 g, 1.272 mmol) in Methanol (12 mL) wird 1-Adamantylamin (0.577 g, 3.82 mmol) gegeben und die Mischung bei Rt. 18 h gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und die Suspension mit 30 mL Wasser gerührt. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert und mit Wasser (4 x 5 mL) und kaltem Methanol (-20 °C, 3 x 5 mL) gewaschen. Danach wird der Feststoff in wenig DCM gelöst und auf 0.4 g Kieselgel aufgetragen. Es wird säulenchromatographisch (30 g Kieselgel, PE:EE, 1:1) gereinigt. Da eine vollständige Reinigung nicht erreicht werden konnte, wurde das Produkt aus PE:EE auskristallisiert und mit kaltem PE (-20 °C, 4 x 3 mL) gewaschen. Der Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 0.257 g (0.604 mmol, 48%), gelber Feststoff.

Smp.: 163 °C (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 9.61 (s, 1H, N-H), 8.00 – 7.88 (m, 1H, 6), 7.50 (ddd, $J_{\text{H,H}} = 9.8$, 2.8 Hz, $J_{\text{H,F}} = 6.7$ Hz, 1H, 8), 7.10 (ddd, $J_{\text{H,H}} = 9.8$, 0.5 Hz, $J_{\text{H,F}} = 5.3$ Hz, 1H, 9), 2.20 (s, 6H, 2^I, 8^I, 9^I), 2.12 (s, 3H, 3^I, 5^I, 7^I), 1.71 (s, 6H, 4^I, 6^I, 10^I) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 155.4 (o, 1C, 2), 150.7 (o, d, $J_{\text{C,F}}$ = 242.4 Hz, 1C, 7), 149.7 (o, 1C, 9a), 131.1 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 23.4 Hz, 1C, 2), 126.7 (o, 1C, 4), 124.1 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 7.3 Hz, 1C, 9), 122.5 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 39.4 Hz, 1C, 6), 117.6 (o, 1C, 3), 103.1 (o, 1C, 1^{II}), 54.62 (o, 1C, 1^I), 42.29 (-, 3C, 2^I, 8^I, 9^I), 36.45 (-, 3C, 4^I, 6^I, 10^I), 29.73 (+, 3C, 3^I, 5^I, 7^I) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3232, 3126, 3083, 2926, 2909, 2866, 2845, 1661, 1598, 1571, 1546, 1511, 1486, 1456, 1382, 1369, 1361, 1351, 1337, 1318, 1307, 1289, 1275, 1257, 1226, 1189, 1123, 1110, 1099, 1074, 1041, 1000, 979, 964, 951, 942, 925, 902, 883, 834, 816, 776, 759, 752, 733, 719, 708, 696, 656, 643, 637, 613, 574, 538, 482, 475, 464, 453, 428, 415, 408 cm^{-1} .

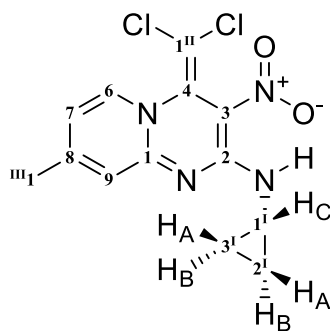
MS (DEP, 70 eV): m/z (%) = 425 (5) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 361 (18) $[\text{M} - \text{FNO}_2]^+$, 330 (40), 296 (33) $[\text{M} - \text{CCl}_2\text{NO}_2]^+$, 197 (10), 135 $[\text{C}_{10}\text{H}_{15}]^+$ (100).

ESI-MS: m/z (%) = 447 (5) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

HR-MS (ESI): $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}_2\text{F}$: ber. 447.0767 für $[\text{M} + \text{H}]^+$,

gef. 447.0766.

4.5.36 Synthese von *N*-Cyclopropyl-4-(dichlormethylen)-8-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-amin (124f)



Zu einer Lösung aus 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-8-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**52**) (0.437 g, 1.123 mmol) in Methanol (40 mL) werden langsam Cyclopropylamin (0.156 mL, 2.246 mmol) bei Raumtemperatur hinzugegeben. Die Mischung wird 6 h bei 40 °C gerührt. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer eingedunstet und mit Wasser (50 mL) versetzt. Es wird 30 min gerührt und der Feststoff über eine Glasfilterfritte abgesaugt, mit Wasser (4 x 10 mL) und Methanol (3 x 5 mL) gewaschen. Der Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 0.293 g (0.896 mmol, 80%), (PE:EE, 1:1, R_f = 0.41), gelber Feststoff.

Smp.: 179 °C (Zers.).

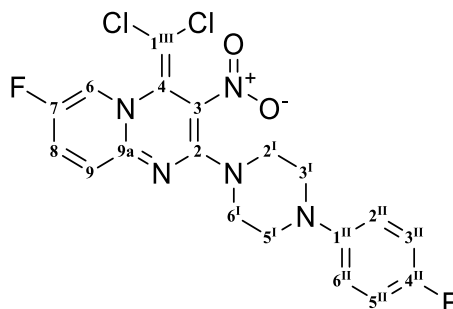
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.26 (d, $J_{H,H}$ = 5.3 Hz, 1H, NH), 8.36 (d, $J_{H,H}$ = 7.0 Hz, 1H, 6), 7.11 (dt, $J_{H,H}$ = 2.0, 0.9 Hz, 1H, 9), 6.92 (dd, $J_{H,H}$ = 7.0, 2.0 Hz, 1H, 7), 3.18 (tdt, $J_{H,H}$ = 7.5, 5.3, 4.1 Hz, 1H, 1_C^I), 2.38 (d, $J_{H,H}$ = 0.9 Hz, 3H, 1^{III}), 0.80 (dd, $J_{H,H}$ = 7.5, 2.7 Hz, 2H, 2_A^I, 3_A^I), 0.75 – 0.66 (m, 2H, 2_B^I, 3_B^I) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 156.4 (o, 1C, 8), 154.0 (o, 1C, 2), 151.3 (o, 1C, 9a), 135.9 (+, 1C, 6), 127.0 (o, 1C, 4), 120.4 (+, 1C, 9), 115.5 (o, 1C, 3), 115.4 (+, 1C, 7), 102.4 (o, 1C, 1^{II}), 24.4 (+, 1C, 1^I), 21.1 (+, 1C, 1^{III}), 7.0 (-, 1C, 2^I), 6.5 (-, 1C, 3^I) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3258, 3081, 3056, 3011, 1646, 1597, 1558, 1489, 1471, 1456, 1386, 1286, 1247, 1207, 1183, 1247, 1207, 1183, 1162, 1083, 1065, 1014, 964, 942, 867, 832, 798, 754, 742, 697, 662, 639, 519, 473, 412 cm⁻¹.

HR-MS (ESI): C₁₃H₁₂Cl₂N₄O₂: ber. 349.0235 für [M + Na]⁺,
gef. 349.0230.

4.5.37 Synthese von 4-(Dichlormethylen)-7-fluor-2-(4-(4-fluorphenyl)piperazin-1-yl)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (124g)



Zu einer Suspension von 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-7-fluor-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**57**) (0.375 g, 0.954 mmol) in Methanol (30 mL) wird 1-(4-Fluorphenyl)piperazin (0.172 g, 0.954 mmol) gegeben und bei Rt. für 20 h gerührt. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer eingengt und der entstandene Feststoff über eine Glasfilterfritte abgesaugt und mit Methanol (2 x 5 mL) gewaschen.

Ausbeute: 0.313 g (0.689 mmol, 72%), gelber Feststoff.

Smp.: 153 °C (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.99 (ddd, $J_{\text{H,F}}$ = 4.5 Hz, $J_{\text{H,H}}$ = 2.8, 0.6 Hz, 1H, 6), 8.06 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 10.0, 2.8 Hz, $J_{\text{H,F}}$ = 7.2 Hz, 1H, 8), 7.36 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 10.0, 0.6 Hz, $J_{\text{H,F}}$ = 5.4 Hz, 1H, 9), 7.11 – 7.04 (m, 2H, 5^{II}, 3^{II}), 7.03 – 6.98 (m, 2H, 6^{II}, 2^{II}), 4.39 – 2.99 (m, 9H, 6^I, 5^I, 3^I, 2^I) ppm.

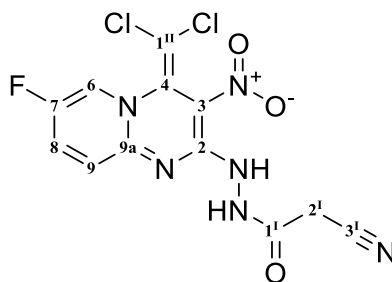
^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 156.3 (o, d, $J_{\text{C,F}}$ = 236.2 Hz, 1C, 4^{II}), 155.8 (o, 1C, 2), 151.8 (o, d, $J_{\text{C,F}}$ = 239.9 Hz, 1C, 7), 149.6 (o, 1C, 9a), 147.4 (o, d, $J_{\text{C,F}}$ = 2.1 Hz, 1C, 1^{II}), 132.6 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 23.4 Hz, 1C, 8), 127.7 (o, 1C, 4), 124.1 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 27.0 Hz, 1C, 6), 123.9 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 5.6 Hz, 1C, 9), 120.6 (o, 1C, 3), 117.6 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 7.6 Hz, 2C, 6^{II}, 2^{II}), 115.4 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 21.9 Hz, 2C, 5^{II}, 3^{II}), 94.2 (o, 1C, 1^{III}), 51.1 – 44.6 (m, 4C, 2^I, 3^I, 5^I, 6^I) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3089, 2931, 2823, 1663, 1600, 1567, 1547, 1496, 1456, 1432, 1374, 1281, 1226, 1164, 1146, 1131, 1097, 1046, 1018, 991, 975, 924, 899, 827, 813, 759, 695, 628, 575, 530, 478, 441, 428 cm^{-1} .

HR-MS (ESI): $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2$: ber. 476.0463 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,

gef. 476.0450.

4.5.38 Synthese von 2-Cyano- N' -(4-(dichlormethylen)-7-fluor-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-yl)acetohydrazid (126b)



Zu einer Suspension von 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-7-fluor-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**57**) (0.500 g, 1.272 mmol) in Methanol (11 mL) wird bei Rt. 2-Cyanoacetohydrazid (0.378 g, 3.82 mmol) getropft. Das Gemisch wird 16 h bei Rt. gerührt. Anschließend wird die Suspension 1 d bei 50 °C gerührt. Die Farbe der Suspension verändert sich von tief orange hin zu gelb. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, Wasser (15 mL) hinzugegeben und die Suspension 1 h gerührt. Danach wird der Feststoff abfiltriert, mit Wasser (3 x 10 mL) und anschließend mit kaltem Methanol (-20 °C, 3 x 4 mL) gewaschen.

Ausbeute: 0.410 g (1.099 mmol, 86%), ($R_f = 0.1$, PE:EE, 1:1), gelber Feststoff.

Smp.: 158 °C (Zers.).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.88$ (s, 1H, C1¹NH), 10.72 (s, 1H, C2NH), 8.98 (dd, $J_{H,F} = 4.5$ Hz, $J_{H,H} = 2.8$ Hz, 1H, 6), 8.09 (ddd, $J_{H,F} = 7.4$ Hz, $J_{H,H} = 10.0$, 2.8 Hz, 1H, 8), 7.27 (dd, $J_{H,F} = 5.3$ Hz, $J_{H,H} = 9.8$, Hz, 1H, 9), 3.83 (s, 2H, 2¹) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 160.8$ (o, 1C, 1¹), 153.9 (o, 1C, 2), 151.6 (o, d, $J_{C,F} = 239.0$ Hz, 1C, 7), 150.0 (o, 1C, 9a), 132.9 (+, d, $J_{H,H} = 23.5$ Hz, 1C, 6), 126.2 (o, 1C, 4), 124.5 (+, d, $J_{C,F} = 40.9$ Hz, 1C, 8), 123.3 (+, d, $J_{C,F} = 7.8$ Hz, 1C, 9) 116.8 (o, 1C, 3), 115.5 (o, 1C, 1^{II}), 100.7 (o, 1C, 3¹), 23.8 (-, 1C, 2¹) ppm.

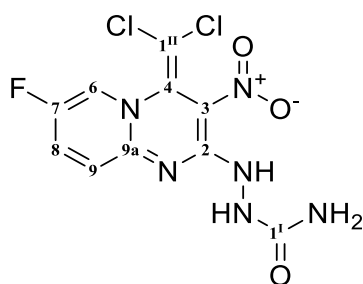
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3253, 2952, 2920, 2260, 1984, 1683, 1591, 1548, 1462, 1421, 1349, 1326, 1252, 1207, 1124, 1066, 993, 953, 916, 848, 836, 813, 784, 749, 694, 666, 612, 541, 498, 427, 408$ cm⁻¹.

ESI-MS (30 eV): m/z (%) = 395 (40) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 769 (100) $[2 \text{ M} + \text{Na}]^+$.

HR-MS (ESI): C₁₂H₇Cl₂FN₆O₃: ber. 394.9838 $[\text{M} + \text{Na}]^+$,

gef. 394.9838.

4.5.39 Synthese von 2-(4-(Dichlormethylen)-7-fluor-3-nitro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl)hydrazyl-1-carboxamid (126c)



Zu einer Suspension von 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-7-fluor-3-nitro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin (**57**) (0.600 g, 1.526 mmol) in Methanol (25 mL) mit Natrium-methanolat (0.142 g, 4.58 mmol) wird langsam Semicarbazolhydrochlorid (0.340 g, 3.05 mmol) bei Rt. hinzugegeben. Die Mischung wird 3 d gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer eingengt. Es wird Wasser (30 mL) zugegeben und die Suspension 1 h gerührt. Danach wird der entstandene Feststoff über eine Glasfilterfritte abgesaugt und

mit Wasser (3 x 5 mL) und Methanol (0 °C, 3 x 3 mL) gewaschen. Anschließend wird der Feststoff im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 0.420 g (1.203 mmol, 79%), gelber Feststoff.

Smp.: 168 °C (Zers.).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.63 (s, 1H, 2-NH), 8.93 (dd, $J_{H,H}$ = 2.8 Hz, $J_{H,F}$ = 4.5 Hz, 1H, 6), 8.60 (s, 1H, NH), 8.04 (ddd, $J_{H,H}$ = 10.0, 2.8 Hz, $J_{H,F}$ = 7.2 Hz, 1H, 8), 7.24 (dd, $J_{H,H}$ = 10.0 Hz, $J_{H,F}$ = 5.3 Hz, 1H, 9), 6.17 (s, 1H, NH₂) ppm.

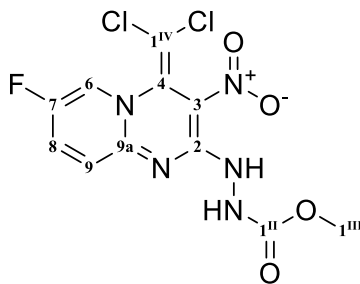
¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 157.4 (o, 1C, 1^I), 153.7 (o, 1C, 2), 151.3 (o, d, $J_{C,F}$ = 238.8 Hz, 1C, 7), 150.2 (o, 1C, 9a), 132.8 (+, d, $J_{C,F}$ = 23.5 Hz, 1C, 8), 126.4 (o, 1C, 4), 124.3 (+, d, $J_{C,F}$ = 40.8 Hz, 1C, 6), 123.3 (+, d, $J_{C,F}$ = 7.6 Hz, 1C, 9), 116.6 (o, 1C, 3), 101.0 (o, 1C, 1^{II}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3445, 3321, 3241, 3118, 1679 (C=O), 1611, 1569, 1532, 1505, 1468, 1435, 1397, 1360, 1261, 1185, 1130, 1077, 921, 846, 833, 817, 787, 751, 738, 699, 606, 519 cm⁻¹.

HR-MS (ESI): C₁₀H₇Cl₂FN₆O₃: ber. 370.9833 für [M + Na]⁺,

gef. 370.9824.

4.5.40 Synthese von Methyl-2-(4-(dichlormethylen)-7-fluor-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-yl)hydrazyl-1-carboxylat (126a)



Zu einer Suspension von 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-7-fluor-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**57**) (0.800 g, 2.035 mmol) in Methanol (17 mL) wird Methylhydrazincarboxylat (0.550 g, 6.10 mmol) unter Eiskühlung hinzugegeben und die Mischung bei Rt. 3 d gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer eingengt und die Suspension mit Wasser (30 mL) gerührt. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert und mit Wasser (3 x 10 mL) und kaltem Methanol (−20 °C, 3 x 4 mL) gewaschen. Der Feststoff wird aus Ethanol:Wasser (100:1) umkristallisiert, filtriert und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 0.674 g (1.851 mmol, 91%), gelber Feststoff.

Smp.: 177 °C (Zers.).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.37 (s, 1H, C2NH 2), 9.57 (s, 1H, NH 3), 8.95 (d, $J_{H,H}$ = 3.6 Hz, 1H, 6), 8.05 (ddd, $J_{H,H}$ = 10.0, 7.3, 2.8 Hz, 1H, 8), 7.29 (dd, $J_{H,H}$ = 9.9, 5.3 Hz, 1H, 9), 3.64 (s, 3H, 1^{III}) ppm.

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 156.3, (o, 1C, 1^{II}), 156.0, (o, 1C, 2), 151.5 (o, d, $J_{H,H}$ = 239.2 Hz, 1C, 7), 150.0, (o, 1C, 9a), 132.9 (+, d, $J_{H,H}$ = 23.3 Hz, 1C, 8), 126.3 (o, 1C, 4), 124.4 (+, d, $J_{H,H}$ = 41.0 Hz, 1C, 6), 123.5 (+, d, $J_{H,H}$ = 7.9 Hz, 1C, 9), 116.6 (o, 1C, 3), 100.6 (o, 1C, 1^{IV}), 52.2 (+, 1C, 1^{III}) ppm.

¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-*d*₆): δ = -136.73 (q, $J_{H,H}$ = 5.7 Hz).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2950, 1733, 1609, 1592, 1548, 1501, 1476, 1433, 1378, 1240, 1182, 1135, 1098, 1053, 1002, 914, 860, 836, 818, 788, 748, 700, 636, 610, 543, 435, 417 cm⁻¹.

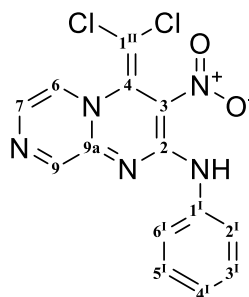
MS (DEP, 20 eV): m/z (%) = 363 (20), 319 (50), 317 (100), 256 (40), 210 (40), 182 (60), 160 (35), 120 (50), 110 (70) 97 (90).

ESI-MS (neg. 50 eV): m/z (%) = 362 (90) [M - H]⁻, 364 (75) 749 (100) 747 (60).

HR-MS (ESI): C₁₁H₈Cl₂FN₅O₄: ber. 385.9830 für [M + Na]⁺,

gef. 385.9824.

4.5.41 Synthese von 4-(Dichlormethylen)-3-nitro-*N*-phenyl-4*H*-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidin-2-amin (128a)



Zu einer Suspension von 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidin (**89**) (0.300 g, 0.798 mmol) in Methanol (15 mL) wird Anilin (0.364 mL, 3.99 mmol) bei Rt. getropft. Die Mischung wurde 3 d gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und wässrige Salzsäure (5%, 20 mL)

hinzugefügt. Nach 2 h Rühren wird der entstandene Feststoff über eine Glasfilterfritte abgesaugt, mit Wasser (4 x 10 mL) und Methanol (-20 °C, 4 x 1 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 0.244 g (0.697 mmol, 87%), gelber Feststoff.

Smp.: 169 °C (Zers.).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.29 (s, 1H, NH), 8.69 (d, $J_{H,H}$ = 1.1 Hz, 1H, 9), 8.47 (dd, $J_{H,H}$ = 4.5, 1.1 Hz, 1H, 7), 8.06 (d, $J_{H,H}$ = 4.5 Hz, 1H, 6), 7.78 – 7.64 (m, 2H, 2^I, 6^I), 7.47 – 7.35 (m, 2H, 3^I, 5^I), 7.26 – 7.15 (m, 1H, 4^I) ppm.

¹³C NMR (150 MHz, DMSO): δ = 153.7 (o, 1C, 2), 149.4 (+, 1C, C9), 144.6 (o, 1C, 9a), 137.1 (o, 1C, 1^I), 130.9 (+, 1C, 6), 128.8 (+, 2C, 5^I, 3^I), 126.7 (+, 1C, 7), 125.4 (+, 1C, 4^I), 125.1 (o, 1C, 4), 123.5 (+, 2C, 2^I, 6^I), 116.9 (o, 1C, 3), 102.7 (o, 1C, 1^{II}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3110, 1596, 1487, 1388, 1360, 1316, 1295, 1256, 1236, 1204, 1184, 1171, 1129, 1093, 1077, 1055, 980, 933, 881, 839, 818, 767, 758, 746, 718, 688, 653, 625, 617, 550, 528, 513, 471 cm⁻¹.

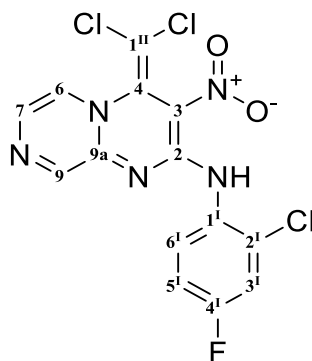
MS (DEP, 20 eV): m/z (%) = 349 (3) [M]⁺, 313 (6) [M - Cl]⁺, 285 (20), 267 (6) [M - 2 Cl]⁺, 257 (35) [M - C₆H₅NH]⁺, 255 (100) [M - C₄H₃N₃]⁺, 221 (44) [M - CCl₂NO₂]⁺.

ESI-MS (50 eV): m/z (%) = 374 (100) [M + Na]⁺, 723 (15) [2M + Na]⁺.

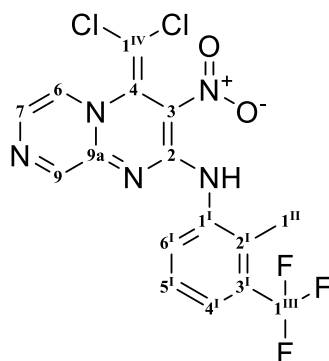
HR-MS (ESI): C₁₄H₉N₅O₂Cl₂: ber. 372.0031 für [M + Na]⁺,

gef. 372.0035.

4.5.42 Synthese von *N*-(2-Chlor-4-fluorphenyl)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidyl-2-amin (128c)



4.5.43 Synthese von 4-(Dichlormethylen)-*N*-(2-methyl-3-(trifluormethyl)phenyl)-3-nitro-4*H*-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidyl-2-amin (128d)



Zu einer Lösung aus 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidin (**89**) (0.500 g, 1.329 mmol) in Methanol (20 mL) wird 2-Methyl-3-(trifluormethyl)anilin (0.698 g, 3.99 mmol) gegeben. Es wird bei 50 °C 7 h gerührt. Nach beendeter Reaktion wird verdünnte Salzsäure (5%, 20 mL) zugegeben und 1 h gerührt. Der entstehende Feststoff wird über eine Filterfritte abgesaugt, mit Wasser (4 x 10 mL) und kaltem Methanol (-20 °C, 3 x 4 mL) gewaschen.

Ausbeute: 0.456 g (1.055 mmol, 79%), oranger Feststoff.

Smp.: 149 °C (Zers.).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 11.33 (s, 1H, NH), 8.56 (d, *J*_{H,H} = 1.2 Hz, 1H, 9), 7.94 (d, *J*_{H,H} = 4.5 Hz, 1H, 6), 7.90 (d, *J*_{H,F} = 8.1 Hz, 1H, 4^I), 7.89 (dd, *J*_{H,H} = 4.5, 1.2 Hz, 1H, 7), 7.60 (d, *J*_{H,H} = 6.6 Hz, 1H, 6^I), 7.37 (dd, *J*_{H,H} = 8.0 Hz, *J*_{H,F} = 8.0 Hz, 1H, 5^I), 2.44 (d, *J*_{H,F} = 1.7 Hz, 3H, 1^{II}) ppm.

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 154.8 (o, 1C, 2), 150.0 (+, 1C, 9), 144.8 (o, 1C, 9a), 136.6 (o, 1C, 1^I), 131.4 (o, 1C, 2^I), 130.4 (+, 1C, 7), 130.4 (o, q, *J*_{C,F} = 29.7 Hz, 1C, 3^I), 129.8 (+, 1C, 6^I), 126.1 (+, 1C, 5^I), 125.6 (+, 1C, 6), 124.4 (+, q, *J*_{C,F} = 5.8 Hz, 1C, 4^I), 124.3 (o, 1C, 4), 124.3 (o, q, *J*_{C,F} = 273.9 Hz, 1C, 1^{III}), 118.5 (o, 1C, 3), 103.3 (o, 1C, 1^{IV}), 14.4 (+, q, *J*_{C,F} = 2.3 Hz, 1C, 1^{II}) ppm.

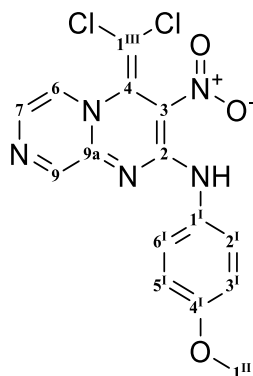
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3202, 3110, 3080, 1728, 1607, 1558, 1504, 1444, 1373, 1324, 1276, 1227, 1165, 1113, 1076, 1017, 983, 918, 811, 791, 769, 754, 708, 665, 628, 614, 532, 498, 473, 404 cm⁻¹.

MS (DEP, 20 eV): *m/z* (%) = 433 (25) [M⁺], 368 (60), 337 [M – C₄N₃H₃]⁺, 302 (80) [M – CCl₂NO₂]⁺, 270 (100), 234 (60), 172 (50), 119 (80), 113 (100).

HR-MS (ESI): $C_{16}H_{10}N_5O_2Cl_2F_3$: ber. 454.0056 für $[M + Na]^+$,

gef. 454.0056.

4.5.44 Synthese von 4-(Dichlormethylen)-*N*-(4-methoxyphenyl)-3-nitro-4*H*-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidin-2-amin (128e)



Zu einer Lösung aus 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidin (**89**) (0.5 g, 1.329 mmol) in Methanol (20 mL) wird 4-Methoxyanilin (0.491 g, 3.99 mmol) gegeben. Es wird 2 h bei Rt. gerührt und anschließend 3 h bei 48 °C. Nach beendeter Reaktion wird verd. Salzsäure (20 mL) zugegeben und für 1 h gerührt. Der entstandene Feststoff wird über eine Filterfritte filtriert, mit Wasser (4 x 5 mL) und kaltem Methanol (-20 °C, 3 x 2 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 0.490 g (1.289 mmol, 97%), (PE:EE, 1:1, $R_f = 0.24$), rot-oranger Feststoff.

Smp.: 153 °C (Zers.).

1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ = 11.24 (s, 1H, NH), 8.63 (d, $J_{H,H} = 1.1$ Hz, 1H, 9), 8.44 (dd, $J_{H,H} = 4.5, 1.1$ Hz, 1H, 7), 8.02 (d, $J_{H,H} = 4.5$ Hz, 1H, 6), 7.66 – 7.51 (m, 2H, 6^I, 2^I), 7.09 – 6.77 (m, 2H, 5^I, 3^I), 3.77 (s, 3H, 1^{II}) ppm.

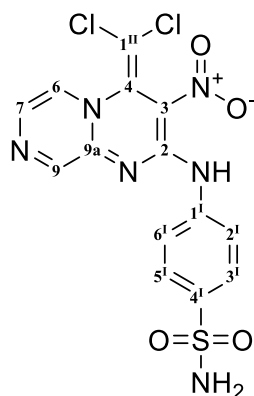
^{13}C NMR (150 MHz, DMSO) δ = 156.9 (o, 1C, 4^I), 153.5 (o, 1C, 2), 149.3 (+, 1C, 9), 144.6 (o, 1C, 9a), 130.4 (+, 1C, 6), 129.8 (o, 1C, 1^I), 126.6 (+, 1C, 7), 125.1 (o, 1C, 4), 125.1 (+, 2C, 6^I, 2^I), 116.6 (o, 1C, 3), 113.9 (+, 2C, 5^I, 3^I), 102.6 (o, 1C, 1^{III}), 55.3 (+, 1C, 1^{II}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 1608, 1568, 1496, 1471, 1436, 1423, 1378, 1355, 1301, 1243, 1197, 1172, 1127, 1084, 933, 884, 825, 795, 779, 697, 650, 609, 538, 525, 468 cm^{-1} .

MS (DEP, 20 eV): m/z (%) = 380 (1) $[M]^+$, 345 (1) $[M - Cl]^+$, 332 (2) $[M - NO_2]^+$, 271 (8) $[M - C_7H_7O]^+$, 254 (90), 251 (20) $[M - CCl_2NO_2]^+$, 233 (30), 160 (56), 127 (100).

HR-MS (ESI): C₁₅H₁₁Cl₂N₅O₃: ber. 402.0131 für [M + Na]⁺,
gef. 402.0123

4.5.45 Synthese von 4-((4-(Dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidin-2-yl)amino)phenylsulfonamid (128f)



Zu einer Lösung aus 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidin (**89**) (0.500 g, 1.329 mmol) in Methanol (20 mL) wird 4-Aminophenylsulfonamid (0.229 g, 1.329 mmol) gegeben. Es wird 2 d bei 48 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion wird verd. Salzsäure (5%, 20 mL) zugegeben und 1 h gerührt. Der entstandene Feststoff wird über eine Filterfritte filtriert, mit Wasser (4 x 5 mL) und kaltem Methanol (-20 °C, 3 x 2 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 0.489 g (1.139 mmol, 86%), gelber Feststoff.

Smp.: 239 °C (Zers.).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.32 (s, 1H, NH), 8.80 (d, *J*_{H,H} = 1.1 Hz, 1H, 9), 8.53 (dd, *J*_{H,H} = 4.5, 1.1 Hz, 1H, 7), 8.12 (d, *J*_{H,H} = 4.5 Hz, 1H, 6), 8.03 – 7.86 (m, 2H, 5^I, 3^I), 7.86 – 7.73 (m, 2H, 6^I, 2^I), 7.37 (s, 2H, NH₂) ppm.

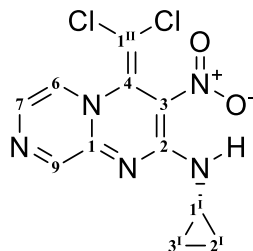
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 153.5 (o, 1C, 2), 149.5 (+, 1C, 9), 144.5 (o, 1C, 9a), 140.2 (o, 1C, 4^I), 140.0 (o, 1C, 1^I), 131.4 (+, 1C, 6), 126.8 (+, 1C, 7), 126.4 (+, 2C, 6^I, 2^I), 124.9 (o, 1C, 4), 123.2 (+, 2C, 5^I, 3^I), 117.2 (o, 1C, 3), 102.7 (o, 1C, 1^{II}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3361, 3206, 3116, 3085, 2030, 1980, 1586, 1548, 1499, 1485, 1463, 1362, 1337, 1297, 1274, 1234, 1179, 1158, 1133, 1081, 937, 885, 835, 792, 776, 704, 675, 649, 614, 571, 549, 530, 474, 410 cm⁻¹.

HR-MS (ESI): C₁₄H₁₀Cl₂N₆O₄S: ber. 450.9754 für [M + Na]⁺,

gef. 450.9757.

4.5.46 Synthese von *N*-Cyclopropyl-4-(dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidin-2-amin (128g)



Zu einer Lösung aus 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidin (**89**) (0.451 g, 1.199 mmol) in Dichlormethan (20 mL) wird Cyclopropylamin (0.167 mL, 2.398 mmol) bei Rt. gegeben. Die Mischung wird 2 h bei Rt. gerührt. Die Lösung wird mit 0.5 g Kieselgel versetzt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wird säulenchromatografisch (20 g Kieselgel, PE:EE 2:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.301 g (0.955 mmol, 80%), (PE:EE, 1:1, $R_f = 0.26$), oranger Feststoff.

Smp.: 153 °C (Zers.).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.43$ (d, $J_{H,H} = 5.5$ Hz, 1H, NH), 8.68 (d, $J_{H,H} = 1.1$ Hz, 1H, 9), 8.38 (dd, $J_{H,H} = 4.5, 1.1$ Hz, 1H, 7), 7.97 (d, $J_{H,H} = 4.5$ Hz, 1H, 6), 3.32 – 3.25 (m, 1H, 1^I), 0.95 – 0.65 (m, 4H, 3^I, 2^I) ppm.

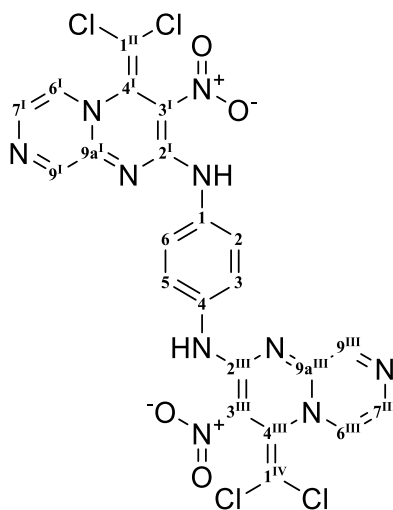
^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 156.8$ (o, 1C, 2), 149.3 (+, 1C, 9), 144.7 (o, 1C, 9a), 129.8 (+, 1C, 6), 126.5 (+, 1C, 7), 125.2 (o, 1C, 4), 116.0 (o, 1C, 3), 102.3 (o, 1C, 1^{II}), 24.9 (+, 1C, 1^I), 6.8 (-, 2C, 3^I, 2^I) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3262, 3240, 3092, 3065, 3015, 2922, 2852, 1742, 1575, 1497, 1456, 1371, 1330, 1296, 1235, 1198, 1174, 1128, 1081, 1041, 985, 956, 924, 915, 873, 816, 747, 697, 607, 518, 471$ cm⁻¹.

HR-MS (ESI): C₁₁H₉Cl₂N₅O₂: ber. 336.0026 für [M + Na]⁺,

gef. 336.0022.

4.5.47 Synthese von N^I, N^4 -Bis(4-(dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidin-2-yl)phenylen-1,4-diamin (128h)



Zu einer Lösung aus 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidin (**89**) (0.501 g, 1.331 mmol) in Methanol (10 mL) wird 4-Aminobenzonitril (0.236 g, 1.996 mmol) gegeben. Es wird zunächst 3 d bei Rt. gerührt und anschließend 1 d bei 50 °C gerührt. Der entstandene Feststoff wird über eine Glasfilterfritte abgesaugt, mit verd. Salzsäure (5%, 3 x 5 mL) und Wasser (5 x 5 mL) gewaschen. Der Feststoff wird aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.240 g (0.386 mmol, 58%), (PE:EE, 1:1, $R_f = 0.55$) roter Feststoff.

Smp.: 202 °C (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 11.31$ (s, 2H, NH), 8.75 (d, $J_{H,H} = 1.1$ Hz, 2H, 9^I, 9^{III}), 8.48 (dd, $J_{H,H} = 4.5, 1.1$ Hz, 2H, 7^I, 7^{III}), 8.07 (d, $J_{H,H} = 4.5$ Hz, 2H, 6^I, 6^{III}), 7.76 (s, 4H, 6, 5, 3, 2) ppm.

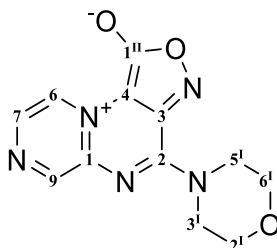
^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 153.4$ (o, 2C, 2^I, 2^{III}), 149.5 (+, 2C, 9^I, 9^{III}), 144.6 (o, 2C, 9a^I, 9a^{III}), 134.2 (o, 1C, 1, 4), 130.9 (+, 1C, 6^I, 6^{III}), 126.7 (+, 1C, 7^I, 7^{III}), 125.1 (o, 1C, 4^I, 4^{III}), 123.7 (+, 4C, 6, 5, 3, 2), 116.9 (o, 2C, 3^I, 3^{III}), 102.7 (o, 2C, 1^{II}, 1^{IV}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3122, 1604, 1501, 1384, 1263, 1236, 1199, 1181, 1127, 1086, 1046, 979, 927, 882, 842, 809, 792, 762, 699, 617, 554, 518, 468$ cm⁻¹.

HR-MS (ESI): C₂₂H₁₂Cl₄N₁₀O₄: ber. 642.9689 für [M + Na]⁺,

gef. 642.9670

4.5.48 Synthese von 4-Morpholinoisoxazolo[3,4-*e*]pyrazino[1,2-*a*]pyrimidin-10-ium-1-olat (128i)



Zu einer Suspension von 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidin (**89**) (0.300 g, 0.798 mmol) in Methanol (15 mL) wurde Morpholin (0.347 mL, 3.99 mmol) hinzugegeben und 20 h bei 45 °C gerührt. Nach Hinzugeben von verdünnter Salzsäure (5%, 20 mL) entsteht ein Feststoff, der über eine Glasfilterfritte abgesaugt, mit Wasser (3 x 10 mL) und Methanol (3 x 5 mL) gewaschen wird. Der Feststoff wird in DCM (40 mL) gelöst, 0.5 g Kieselgel hinzugegeben und das DCM am Rotationsverdampfer entfernt. Es wird säulenchromatographisch (30 g Kieselgel, PE:EE, 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.096 mg (0.279 mmol, 35%), gelber Feststoff.

Smp.: 230 °C (Zers.).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.07 (dd, *J*_{H,H} = 4.2, 1.1 Hz, 1H, 6), 8.90 (d, *J*_{H,H} = 1.1 Hz, 1H, 9), 8.39 (d, *J*_{H,H} = 4.2 Hz, 1H, 7), 4.57 – 4.39 (m, 2H, 3^I), 4.18 – 4.07 (m, 2H, 5^I), 3.86 – 3.73 (m, 4H, 2^I, 6^I) ppm.

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 166.2 (o, 1C, 1^{II}), 149.4 (o, 1C, 2), 146.9 (+, 1C, 9), 144.2 (o, 1C, 9a), 136.1 (o, 1C, 3), 135.7 (+, 1C, 7), 118.7 (+, 1C, 6), 95.7 (o, 1C, 4), 66.4 (-, 1C, 2^I), 65.9 (-, 1C, 6^I), 48.7 (-, 1C, 3^I), 45.2 (-, 1C, 5^I) ppm.

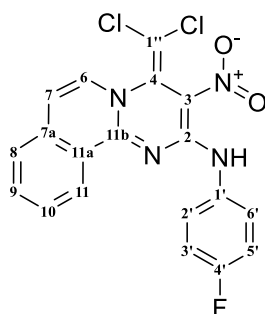
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2976, 2918, 2866, 1689, 1571, 1493, 1391, 1356, 1296, 1256, 1179, 1106, 1068, 1019, 984, 933, 896, 855, 819, 746, 708, 690, 657, 625, 568, 428 cm⁻¹.

MS (DEP, 20 eV): *m/z* (%) = 384 (10), 253 (100), 220 (20), 207 (40), 179 (20), 159 (60), 126 (100).

ESI-MS (30 eV): *m/z* (%) = 343 (20) [M + H]⁺.

HR-MS (ESI): C₁₂H₁₁N₅O₃: ber. 296.0754 für [M + Na]⁺,
gef. 296.0758.

4.5.49 Synthese von 4-(Dichlormethylen)-*N*-(4-fluorphenyl)-3-nitro-4*H*-pyrimido-[2,1-*a*]isochinolin-2-amin (47)



Zu einer Lösung aus 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrimido-[2,1-*a*]isochinolin (0.370 g, 0.870 mmol) in Methanol (8 mL) werden langsam 4-Fluoranilin (0.250 ml, 2.610 mmol) bei Rt. gegeben. Die Mischung wird 48 h gerührt. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert und mit verd. Salzsäure (3 x 4 mL, 5%), Wasser (2 x 6 mL) und kaltem Methanol (-20 °C, 3 x 5 mL) gewaschen.

Ausbeute: 0.150 g (0.360 mmol, 41%), gelber Feststoff.

Smp.: 188 °C (Zers.).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 11.55 (s, 1H, NH), 8.55 (ddd, *J*_{H,H} = 8.3, 1.3, 0.7 Hz, 1H, 11), 7.82 (ddd, *J*_{H,H} = 8.3, 7.1, 1.3 Hz, 1H, 9), 7.73 (d, *J*_{H,H} = 7.3 Hz, 1H, 6), 7.69 (d, *J*_{H,H} = 7.9 Hz, 1H, 8), 7.67 – 7.62 (m, 3H, H 10, 2', 6'), 7.18 – 7.13 (m, 2H, 3', 5'), 7.07 (d, *J*_{H,H} = 7.3 Hz, 1H, 7) ppm.

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 160.6 (o, d, *J*_{C,F} = 245.9 Hz, 1C, 4'), 153.6 (o, 1C, 2), 152.0 (o, 1C, 11b), 135.4 (o, 1C, 7a), 134.2 (+, 1C, 9), 133.1 (o, d, *J*_{C,F} = 2.9 Hz, 1C, 1'), 129.5 (+, 1C, 6), 129.2 (+, 1C, 10), 128.1 (+, 1C, 11), 126.8 (+, 1C, 8), 126.5 (o, 1C, 4), 125.7 (+, d, *J*_{C,F} = 8.1 Hz, 2C, 2', 6'), 125.0 (o, 1C, 11a), 117.9 (o, 1C, 3), 115.8 (+, d, *J*_{C,F} = 22.6 Hz, 2C, 3', 5'), 112.2 (+, 1C, 7), 104.7 (o, 1C, 1'') ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3126, 3086, 3056, 1632, 1609, 1580, 1521, 1486, 1453, 1421, 1385, 1356, 1308, 1292, 1248, 1233, 1210, 1195, 1171, 1149, 1118, 1093, 1076, 1027, 1011, 994, 972, 951, 917, 898, 849, 830, 814, 800, 790, 761, 750, 744, 728, 714, 699, 690, 665, 635, 613, 577, 556, 529, 519, 507, 492, 486, 477, 466, 431, 416 cm⁻¹.

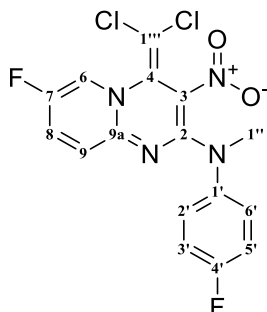
MS (DEP, 70 eV): *m/z* (%) = 416 (6) [M⁺], 381 (11) [M - Cl]⁺, 350 (28), 322 (55) [M - C₆H₄F]⁺, 288 (43) [M - CCl₂NO₂]⁺, 128 (100) [M - C₁₀H₅N₃O₂Cl₂F]⁺,

ESI-MS: *m/z* (%) = 855 (60) [2M + Na⁺]⁺, 439 (100) [M + Na⁺]⁺.

gef. 417.0322.

4.6 Synthesen zu Kapitel 3.5

4.6.1 Synthese von 4-(Dichlormethylen)-7-fluor-*N*-(4-fluorphenyl)-*N*-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidyl-2-amin (129a)



In einem stickstoffgespülten Kolben wird eine Lösung aus NaH (0.015 g, 0.374 mmol) in tr. DMF (5 mL) portionsweise bei -10 °C mit **111e** (0.12 g, 0.312 mmol) versetzt und für 30 min gerührt. Die Lösung verfärbt sich von gelb zu rot. Nun wird Methyljodid (0.021 mL, 0.343 mmol) zugegeben und 1 d bei -10 °C – Rt. gerührt. Ein gelber Feststoff fängt an auszufallen. Es werden 10 mL Eiswasser hinzugegeben und der Feststoff über eine Glasfilterfritte (P3) abgesaugt und mit Wasser (5 x 5 mL) und MeOH (3 x 5 mL) gereinigt. Der Feststoff wird im Hochvakuum gereinigt. Er ist sehr schlecht in allen gängigen Lösungsmitteln löslich.

Ausbeute: 0.078 g (0.195 mmol, 63%), gelber Feststoff.

Smp.: 161 °C (Zers.).

¹H NMR (600 MHz, , DMSO-*d*₆): δ = 9.02 (ddd, $J_{H,F}$ = 4.4 Hz, $J_{H,H}$ = 2.8, 0.6 Hz, 1H, 6), 8.08 (ddd, $J_{H,F}$ = 7.3 Hz, $J_{H,H}$ = 10.0, 2.8 Hz, 1H, 8), 7.44 – 7.37 (m, 2H, 2', 6'), 7.37 (dd, $J_{H,H}$ = 9.9, 5.3 Hz, 1H, 9), 7.21 – 7.14 (m, 2H, 3', 5'), 3.54 (s, 3H, 1'') ppm.

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 159.8 (o, d, $J_{C,F}$ = 242.7 Hz, 1C, 4'), 156.9 (o, 1C, 2), 152.1 (o, d, $J_{C,F}$ = 240.6 Hz, 1C, 7), 149.4 (o, 1C, 9a), 142.3 (o, 1C, 1'), 132.6 (+, d, $J_{C,F}$ = 23.1 Hz, 1C, 8), 127.3 (o, 1C, 4), 126.2 (+, d, $J_{C,F}$ = 7.9 Hz, 2C, 2', 6'), 124.4 (+, d, $J_{C,F}$ = 40.4 Hz, 1C, 6), 124.1 (+, d, $J_{C,F}$ = 8.0 Hz, 9), 120.3 (o, 1C, 3), 115.5 (+, d, $J_{C,F}$ = 22.8 Hz, 3', 5'), 96.2 (o, 1C, 1''), 40.1 (+, 1C, 1'') ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3082, 1657, 1598, 1551, 1487, 1462, 1394, 1368, 1317, 1255, 1231, 1175, 1130, 1095, 981, 944, 907, 837, 814, 757, 731, 695, 628, 538, 486, 465, 417 cm⁻¹.

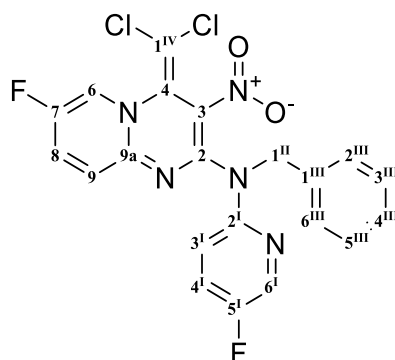
MS (DEP, 70 eV): m/z (%) = 387 (5), 312 (20), 271 (20) $[M-CCl_2NO_2]^+$, 123 (20) $[C_7H_7NF]^+$, 96 (100).

ESI-MS (30 eV): m/z (%) = 421 (40) $[M + Na]^+$, 819 (20) $[2M + Na]^+$.

HR-MS (ESI): $C_{16}H_{10}N_4O_2Cl_2F_2$: ber. 421.0047 für $[M + Na]^+$,

gef. 421.0051.

4.6.2 Synthese von *N*-Benzyl-4-(dichlormethylen)-7-fluor-*N*-(5-fluorpyrid-2-yl)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidyl-2-amin (129b)



Ein Stickstoffkolben wird im Vakuum auf $>100\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Rt. wird der Kolben mit Stickstoff geflutet. Es wird 4-(Dichlormethylen)-7-fluor-*N*-(5-fluorpyrid-2-yl)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidyl-2-amin (0.300 g, 0.777 mmol) zugegeben und drei Mal evakuiert. Dann wird tr. DMF (15 mL) und bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ Natriumhydrid (60%, 0.034 g, 0.855 mmol) zugegeben und für 30 min gerührt. Es wird bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ Benzylbromid (0.129 mL, 1.088 mmol) zugetropft. Die Reaktion wird nach 4 h mit Wasser (100 mL) gequencht. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.227 g (0.477 mmol, 61%), gelber Feststoff.

Smp.: $153\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ = 9.09 (dd, $J_{H,F}$ = 4.4 Hz, $J_{H,H}$ = 2.8 Hz, 1H, 6), 8.31 (d, $J_{H,H}$ = 3.0 Hz, 1H, 6^I), 8.13 (ddd, $J_{H,F}$ = 7.3 Hz, $J_{H,H}$ = 9.9, 2.8 Hz, 1H, 8), 7.64 (ddd, $J_{H,H}$ = 8.8, 3.0 Hz, 1H, 4^I), 7.55 (dd, $J_{H,F}$ = 3.8 Hz, $J_{H,H}$ = 8.8 Hz, 1H, 3^I), 7.47 (dd, $J_{H,F}$ = 5.4 Hz, $J_{H,H}$ = 9.9 Hz, 1H, 9), 7.44 – 7.37 (m, 2H, 6^{III}, 2^{III}), 7.25 (dd, $J_{H,H}$ = 8.4, 6.9 Hz, 2H, 5^{III}, 3^{III}), 7.20 – 7.14 (m, 1H, 4^{III}), 5.49 (d, $J_{H,H}$ = 64.3 Hz, 3H, 1^{II}) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 156.2 (d, $J_{\text{C,F}}$ = 250.1 Hz, 5^I), 155.5 (o, 1C, 2), 153.1 (o, d, $J_{\text{C,F}}$ = 2.0 Hz, 1C, 2^I), 152.6 (o, d, $J_{\text{C,F}}$ = 241.4 Hz, 1C, 7), 149.5 (o, 1C, 9a), 138.0 (o, 1C, 1^{III}), 135.1 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 25.1 Hz, 1C, 6^I), 132.8 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 22.8 Hz, 1C, 8), 128.2 (+, 2C, 5^{III}, 3^{III}), 127.7 (+, 2C, 6^{III}, 2^{III}), 127.0 (o, 1C, 4), 126.8 (+, 1C, 4^{III}), 125.2 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 20.3 Hz, 1C, 4^I), 124.7 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 40.6 Hz, 1C, 6), 124.2 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 7.9 Hz, 1C, 9), 120.1 (o, 1C, 3), 117.4 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 4.7 Hz, 1C, 3^I), 98.9 (o, 1C, 1^I), 52.0 (-, 1C, 1^{II}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3093, 3034, 3024, 1649, 1615, 1598, 1588, 1546, 1492, 1445, 1392, 1325, 1280, 1256, 1215, 1155, 1123, 1010, 913, 887, 825, 772, 758, 742, 697, 636, 624, 538, 507, 455, 426, 416 cm^{-1} .

HR-MS (ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2$: ber. 498.0307 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,

gef. 498.0312.

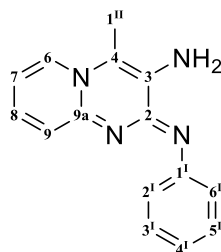
4.7 Synthesen zu Kapitel 3.6

Allgemeine Vorschrift für Kapitel 3.6:

Das Zinkpulver wird mit verdünnter Salzsäure (10%) für 10 min behandelt. Nach der Aktivierung wird das Zinkpulver filtriert, mit Wasser gewaschen und in Diethylether gelagert.

Zu einer Suspension der zu reduzierenden Nitroverbindung in Methanol wird aktiviertes Zinkpulver gegeben. Nach Zugabe von Ammoniumchlorid wird für die angegebene Zeit stark gerührt und alle 10 min der Reaktionsfortschritt durch Dünnschichtchromatographie kontrolliert. Die Suspension wird nach angegebener Zeit filtriert und das Filtrat mit Methanol und Dichlormethan gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wässriger Natriumcarbonatlösung (10%) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit Dichlormethan extrahiert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in verd. Salzsäure (10%) gelöst. Die saure Phase wird mit Dichlormethan gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden verworfen. Die saure Phase wird durch Zugabe von Natriumcarbonat auf einen pH = 8 – 9 eingestellt. Die basische Phase wird nun mit Dichlormethan gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und danach filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Feststoff im Vakuum getrocknet oder aus PE:EE umkristallisiert.

4.7.1 Synthese von 3-Amino-(2Z)-4-methyl-2-(phenylimino)-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin (131a)



111a (0.200 g, 0.573 mmol), Methanol (12 mL), Zinkpulver (1.273 g, 19.470 mmol), Ammoniumchlorid (0.521 g, 9.740 mmol), 30 min, dann filtrieren und waschen mit Methanol (3 x 5 mL), Dichlormethan (4 x 6 mL), Extraktion mit Natriumcarbonatlösung (3 x 15 mL, 10%), Dichlormethan (3 x 10 mL), verd. Salzsäure (15 mL, 10%),

Dichlormethan (4 x 10 mL), pH = 8-9, nun extraktion mit Dichlormethan (4 x 15 mL), ges. Natriumchloridlösung (25 mL).

Ausbeute: 0.125 g (0.499 mmol, 87%), (R_f = 0.00, PE:EE 1:1), grün-brauner Feststoff.

Smp.: 179 °C (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.06 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 7.0 Hz, 1H, 6), 7.43 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.8, 6.9, 1.4 Hz, 1H, 8), 7.25 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.1, 1.2 Hz, 2H, 2^I, 6^I), 7.23 – 7.19 (m, 2H, 3^I, 5^I), 6.97 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 8.8 Hz, 1H, 9), 6.87 (tt, $J_{\text{H,H}}$ = 7.2, 1.2 Hz, 1H, 4^I), 6.84 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 7.0, 6.9, 1.2 Hz, 1H, 7), 5.65 (s, 2H, NH), 2.43 (s, 3H, 1^{II}) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 150.3 (o, 1C, 1^I), 147.9 (o, 1C, 2), 145.0 (o, 1C, 9a), 132.4 (+, 1C, 8), 130.3 (o, 1C, 3), 129.2 (+, 1C, 6), 128.0 (+, 2C, 3^I, 5^I), 123.6 (+, 2C, 2^I, 6^I), 122.1 (+, 1C, 9), 120.9 (+, 1C, 4^I), 115.0 (o, 1C, 4), 111.9 (+, 1C, 7), 12.7 (+, 1C, 1^{II}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3438, 3296, 1650, 1633, 1590, 1568, 1538, 1504, 1494, 1479, 1463, 1455, 1435, 1417, 1386, 1372, 1290, 1278, 1250, 1192, 1160, 1142, 1123, 1068, 1024, 994, 959, 925, 915, 896, 830, 818, 773, 749, 724, 710, 692, 663, 648, 638, 628, 604, 590, 570, 554, 536, 502, 484, 451 cm^{-1} .

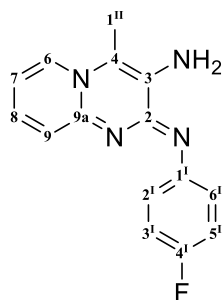
MS (DEP, 70 eV): m/z (%) = 250 (100) [M^+], 221 (41) [$\text{M} - \text{CH}_2\text{NH}_2$]⁺, 196 (15) [$\text{M} - \text{C}_3\text{H}_5\text{N}_2$], 146 (5).

ESI-MS: m/z (%) = 251 (100) [$\text{M} + \text{H}$]⁺.

HR-MS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4$: ber. 251.1297 für [$\text{M} + \text{H}$]⁺,

gef. 251.1297.

4.7.2 Synthese von 3-Amino-(2Z)-4-methyl-2-(4-fluorphenylimino)-2H-pyrido-[1,2-a]pyrimidin (131b)



111b (0.240 g, 0.654 mmol), Methanol (13 mL), aktiviertes Zinkpulver (1.624 g, 24.840 mmol), Ammoniumchlorid (0.629 g, 11.770 mmol), 1 h, dann filtrieren und das Filtrat mit Methanol (3 x 5 mL) und Dichlormethan (4 x 6 mL) waschen, Extraktion mit wässriger Natriumcarbonatlösung (3 x 15 mL, 10%), Dichlormethan (3 x 10 mL), verd. Salzsäure (15 mL, 10%), die saure Phase mit Dichlormethan (4 x 10 mL) extrahieren, durch Natriumcarbonat pH = 8 – 9, basische Phase mit Dichlormethan (4 x 15 mL) extrahieren und mit Wasser (25 mL) waschen.

Ausbeute: 0.140 g (0.522 mmol, 80%), (R_f = 0.00, PE:EE 1:1), braun-gelber Feststoff.

Smp. (DSC): 179 °C.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.03 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 6.9 Hz, 1H, 6), 7.41 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.8, 6.8, 1.4 Hz, 1H, 8), 7.36 – 7.25 (m, 2H, 2^I, 6^I), 7.05 – 6.97 (m, 2H, 3^I, 5^I), 6.96 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.8, 1.2 Hz, 1H, 9), 6.80 (td, $J_{\text{H,H}}$ = 6.8, 1.2 Hz, 1H, 7), 5.61 (s, 2H, NH), 2.41 (s, 3H, 1^{II}) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 157.1 (o, d, $J_{\text{C,F}}$ = 236.5 Hz, 1C, 4^I), 148.0 (o, 1C, 2), 147.2 (o, 1C, 1^I), 145.0 (o, 1C, 9a), 132.3 (+, 1C, 8), 130.5 (o, 1C, 3), 129.1 (+, 1C, 6), 124.8 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 7.5 Hz, 2C, 2^I, 6^I), 122.0 (+, 1C, 9), 114.4 (o, 1C, 4), 114.2 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 21.4 Hz, 2C, 3^I, 5^I), 111.6 (+, 1C, 7), 12.6 (+, 1C, 1^{II}) ppm.

^{15}N NMR (60 MHz, DMSO- d_6): δ = -140.8 (1N, N 1), -168.2 (1N, N 1^I), -199.7 (1N, N 5), -326.3 (1N, NH₂) ppm.

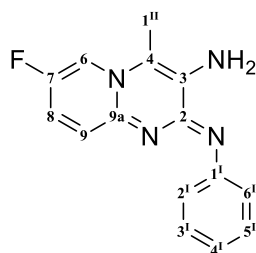
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3427, 3319, 1646, 1628, 1597, 1574, 1541, 1523, 1479, 1460, 1447, 1405, 1390, 1370, 1295, 1282, 1253, 1220, 1203, 1146, 1090, 1029, 1000, 936, 909, 837, 811, 771, 736, 726, 717, 620, 589, 561, 546, 514, 465, 410 cm⁻¹.

MS (DEP, 70 eV): m/z (%) = 268 (25) $[M]^+$, 251 (45) $[M - NH_2]^+$, 157 (40) $[M - C_6H_6NF]$.

ESI-MS: m/z (%) = 269.1 (100) $[M + H]^+$, 270.1 (18) $[M + H]^+$.

HR-MS (ESI): $C_{15}H_{13}N_4F$: ber. 269.1202 für $[M + H]^+$,
gef. 269.1204.

4.7.3 Synthese von 3-Amino-(2Z)-7-fluor-4-methyl-2-(phenylimino)-2H-pyrido-[1,2-a]pyrimidin (131c)



111d (0.050 g, 0.136 mmol), Methanol (30 mL), aktiviertes Zinkpulver (0.338 g, 5.170 mmol), Ammoniumchlorid (0.131 g, 2.451 mmol), Rt., nach 1 h Ammoniumchlorid (0.131 g, 2.451 mmol), nach 30 min filtrieren, mit Methanol (3 x 5 mL) und Dichlormethan (3 x 8 mL) Filtrat waschen, Extraktion mit verd. Salzsäure (4 x 10 mL, 10%), wässrigen Phasen mit Dichlormethan (4 x 15 mL), mit Natriumcarbonat auf einen pH = 8 – 9, Extraktion mit Dichlormethan (4 x 15 mL), waschen mit ges. Natriumchloridlösung (20 mL) trocknen über Magnesiumsulfat.

Ausbeute: 0.031 g (0.116 mmol, 85%), gelb-oranger Feststoff.

Smp.: 169 °C (Zers.).

1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.21 (dd, $J_{H,F}$ = 6.2 Hz, $J_{H,H}$ = 2.6 Hz, 1H, 6), 7.52 (ddd, $J_{H,H}$ = 9.8, 2.6 Hz, $J_{H,F}$ = 7.1 Hz, 1H, 8), 7.24 – 7.15 (m, 4H, 2¹, 3¹, 5¹, 6¹), 6.98 (dd, $J_{H,H}$ = 9.8 Hz, $J_{H,F}$ = 6.1 Hz, 1H, 9), 6.88 – 6.82 (m, 1H, 4¹), 5.74 (s, 2H, NH), 2.41 (s, 3H, 1¹¹) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 151.1 (o, d, $J_{C,F}$ = 233.5 Hz, 1C, 7), 150.9 (o, 1C, 1¹), 147.6 (o, 1C, 2), 143.0 (o, 1C, 9a), 130.8 (o, 1C, 3), 127.9 (+, 2C, 3¹, 5¹), 123.6 (+, d, $J_{C,F}$ = 23.8 Hz, 1C, 8), 123.6 (+, 2C, 2¹, 6¹), 123.2 (+, d, $J_{C,F}$ = 7.8 Hz, 1C, 9), 120.6 (+, 1C, 4¹), 116.2 (+, d, $J_{C,F}$ = 42.2 Hz, 1C, 6), 114.78 (o, 1C, 4), 12.78 (+, 1C, 1¹¹) ppm.

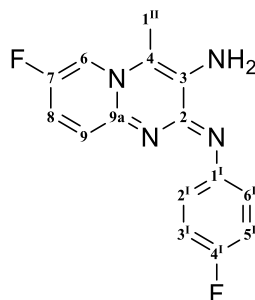
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3050, 2922, 2849, 1628, 1554, 1538, 1470, 1375, 1352, 1274, 1253, 1211, 1113, 1070, 1026, 994, 936, 803, 763, 733, 692, 649, 616, 609, 585, 576, 564, 548, 534, 521, 508, 438, 430, 421 cm^{-1} .

MS (DEP, 70 eV): m/z (%) = 268 (22) $[\text{M}^+]$, 239 (20), 173 (5) $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{F}]^+$, 100 (100).

ESI-MS: m/z (%) = 269 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{F}$: ber. 269.1202 für $[\text{M} + \text{H}]^+$,
gef. 269.1203.

4.7.4 Synthese von 3-Amino-(2Z)-((4-fluorphenyl)imino)-7-fluor-4-methyl-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin (131d)



111e (0.50 g, 1.36 mmol), Methanol (100 mL), aktiviertes Zinkpulver (3.38 g, 51.70 mmol), Ammoniumchlorid (1.31 g, 24.51 mmol), Rt., nach 1 h Ammoniumchlorid (1.31 g, 24.51 mmol), nach 30 min filtrieren, mit Methanol (5 x 20 mL) und Dichlormethan (5 x 20 mL) Filtrat waschen, Extraktion mit verd. Salzsäure (6 x 30 mL, 10%), wässrigen Phasen mit Dichlormethan (4 x 50 mL), mit Natriumcarbonat auf einen pH = 8 – 9, Extraktion mit Dichlormethan (4 x 50 mL), waschen mit ges. Natriumchloridlösung (100 mL) trocknen über Natriumsulfat.

Ausbeute: 0.367 g (1.278 mmol, 94%), gelb-oranger Feststoff.

Smp.: 174 °C (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 8.20 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 6.2, 2.7 Hz, 1H, 6), 7.52 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 9.8, 7.1, 2.7 Hz, 1H, 8), 7.36 – 7.24 (m, 2H, 6^I, 2^I), 7.07 – 6.90 (m, 3H, 9, 5^I, 3^I), 5.75 (s, 2H, NH_2), 2.40 (s, 3H, 1^{II}) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 157.0 (o, d, $J_{\text{C,F}}$ = 236.6 Hz, 1C, 4 $^{\text{I}}$), 151.1 (o, d, $J_{\text{C,F}}$ = 233.9 Hz, 1C, 7), 147.7 (o, 1C, 2), 147.0 (o, 1C, 1 $^{\text{I}}$), 142.9 (o, 1C, 9a), 130.9 (o, 1C, 3), 124.8 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 7.6 Hz, 2C, 6 $^{\text{I}}$, 2 $^{\text{I}}$), 123.6 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 24.1 Hz, 1C, 8), 123.2 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 8.0 Hz, 1C, 9), 116.2 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 42.1 Hz, 1C, 6), 114.7 (o, 1C, 4), 114.3 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 21.4 Hz, 2C, 5 $^{\text{I}}$, 3 $^{\text{I}}$), 12.8 (+, 1C, 1 $^{\text{H}}$) ppm.

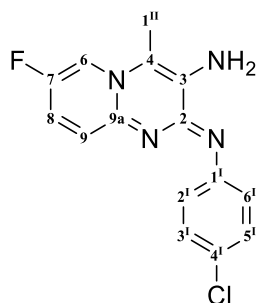
^{15}N NMR (60 MHz, DMSO- d_6): δ = -171.5 (1N, N 1), -174.4 (1N, N 1 $^{\text{I}}$), -208.3 (1N, N 5), -330.3 (1N, NH₂) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3450, 3303, 3051, 1632, 1539, 1485, 1366, 1273, 1209, 1149, 1118, 1092, 1011, 943, 824, 772, 675, 624, 516, 496, 465 cm^{-1} .

HR-MS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{F}_2$: ber. 287.1103 für $[\text{M} + \text{H}]^+$,

gef. 287.1110.

4.7.5 Synthese von 3-Amino-(2Z)-((4-chlorphenyl)imino)-7-fluor-4-methyl-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin (131e)



N-(4-Chlorphenyl)-4-(dichlormethylen)-7-fluor-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-amin) (**111f**) (0.060 g, 0.149 mmol), aktiviertes Zink (0.332 g, 5.080 mmol), Methanol (15mL), Ammoniumchlorid (0.136 g, 2.540 mmol), 1 h, Rt., Ammoniumchlorid (0.136 g, 2.540 mmol), nach 30 min filtrieren, Filtrat mit Methanol (3 x 10 mL) und Dichlormethan (4 x 12 mL) waschen, Extraktion mit wässriger Natriumcarbonatlösung (3 x 50 mL, 10%), wässrigen Phasen mit Dichlormethan (3 x 20 mL) waschen, Extraktion mit verd. Salzsäure (30 mL, 10%), Extraktion der sauren Phase mit Dichlormethan (4 x 15 mL), mit Natriumcarbonat pH = 8 – 9, die basische Phase mit Dichlormethan (4 x 20 mL) extrahieren, mit ges. Natriumchloridlösung (40 mL) waschen, trocknen über Natriumsulfat.

Ausbeute: 0.046 g (0.148 mmol, 99%), (R_f = 0.00, PE:EE 1:1), gelbbrauner Feststoff.

Smp.: 171 °C (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 8.24 (dd, $J_{\text{H,F}} = 6.0$ Hz, $J_{\text{H,H}} = 2.4$ Hz, 1H, 6), 7.56 (ddd, $J_{\text{H,H}} = 9.7$, 2.5 Hz, $J_{\text{H,F}} = 7.1$ Hz, 1H, 8), 7.30 (d, $J_{\text{H,H}} = 8.7$ Hz, 2H, 3^I, 5^I), 7.25 – 7.14 (m, 2H, 2^I, 6^I), 7.04 (dd, $J_{\text{H,H}} = 9.7$ Hz, $J_{\text{H,F}} = 6.1$ Hz, 1H, 9), 5.76 (s, 2H, NH), 2.41 (s, 3H, 1^{II}) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 151.3 (o, d, $J_{\text{C,F}} = 234.3$ Hz, 1C, 7), 149.7 (o, 1C, 1^I), 148.0 (o, 1C, 2), 142.8 (o, 1C, 9a), 130.9 (o, 1C, 3), 127.7 (+, 2C, 3^I, 5^I), 125.3 (+, 2C, 2^I, 6^I), 124.1 (o, 1C, 4^I), 123.7 (+, d, $J_{\text{C,F}} = 23.9$ Hz, 1C, 8), 123.3 (+, d, $J_{\text{C,F}} = 8.0$ Hz, 1C, 9), 116.3 (+, d, $J_{\text{C,F}} = 42.2$ Hz, 1C, 6), 115.2 (o, 1C, 4), 12.8 (+, 1C, 1^{II}) ppm.

^{15}N NMR (60 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = -165.4 (1N, N 1), -203.3 (1N, N 5), -323.3 (1N, NH_2) ppm.

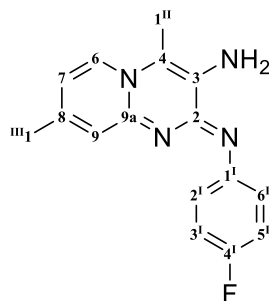
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3416, 3293, 3044, 2917, 2848, 1663, 1627, 1567, 1533, 1494, 1475, 1446, 1418, 1399, 1377, 1356, 1294, 1281, 1272, 1251, 1213, 1162, 1114, 1098, 1086, 1006, 937, 907, 837, 813, 793, 760, 729, 706, 677, 666, 593, 567, 530, 510, 467, 430, 427 cm^{-1} .

MS (DEP, 70 eV): m/z (%) = 302 (61) [M^+], 273 (15) [$\text{M} - \text{CH}_2\text{NH}_2$]⁺, 239 (36), 173 (22) [$\text{M} - \text{C}_6\text{H}_4\text{ClF}$]⁺, 144 (55), 115 (50), 100 (100).

ESI-MS: m/z (%) = 303 (100) [$\text{M} + \text{H}$]⁺.

HR-MS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{ClF}$: ber. 303.0813 für [$\text{M} + \text{H}$]⁺,
gef. 303.0813.

4.7.6 Synthese von 3-Amino-(Z)-2-((4-fluorphenyl)imino)-4,8-dimethyl-2H-pyrido-[1,2-a]pyrimidin (131f)

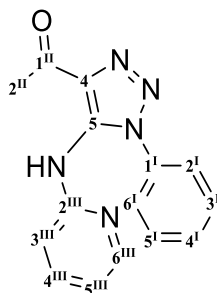


111h (0.250 g, 0.656 mmol), Methanol (15 mL), aktiviertes Zinkpulver (1.629 g, 24.920 mmol), Ammoniumchlorid (0.631 g, 11.810 mmol), 1 h, Rt., Ammoniumchlorid (0.631 g, 11.810 mmol), nach 30 min filtrieren, mit Methanol (3 x 10 mL) und Dichlormethan (4 x 12 mL) waschen, die vereinigten organischen Phasen mit wässriger

HR-MS (ESI): C₁₆H₁₅N₄F: ber. 283.1359 für [M + H]⁺,
gef. 283.1362.

4.8 Synthesen zu Kapitel 3.7

4.8.1 Synthese von 1-(1-(Phenyl)-5-((pyrid-2-yl)amino)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)ethan-1-on (135c)



131a (0.080 g, 0.320 mmol) wird in 9 mL Wasser und 10 mL Eisessig bei 0 °C gelöst. Der braun-grüne Feststoff wird in saurer Lösung rot-orange. Es wird Natriumnitrit (0.024 g, 0.352 mmol) in wenig Wasser gelöst vorsichtig dazu gegeben. Die Lösung wird langsam auf Rt. erwärmt und 2 h gerührt. Danach wird die Lösung 2 h auf 40 °C erhitzt. Während dieser Zeit wird Natriumnitrit (0.024 g, 0.352 mmol) dazugegeben. Nach Beenden der Reaktion wird die Lösung mit Wasser verdünnt und mit Natriumcarbonat auf einen pH = 9 eingestellt. Die Lösung wird mit Dichlormethan (3 x 15 mL) ausgeschüttelt. Dann wird die Lösung mit konz. Salzsäure auf pH = 1 eingestellt und erneut mit Dichlormethan (3 x 15 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Danach wird das Gemisch säulenchromatographisch ($R_f = 0.5$, 4:6, PE:EE) gereinigt.

Ausbeute: 0.019 g (0.068 mmol, 21%), weiß-gelber Feststoff.

Smp.: 132 °C (Zers.).

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 8.79 (s, 1H, NH), 7.72 (ddd, $J_{\text{H,H}} = 4.9, 1.8, 0.8$ Hz, 1H, 6^{III}), 7.46 – 7.40 (m, 3H, H 2, 2^I, 6^I), 7.31 – 7.24 (m, 3H, H 3^I, 4^I, 5^I), 6.74 (ddd, $J_{\text{H,H}} = 8.2, 0.9, 0.8$ Hz, 1H, 3^{III}), 6.71 (ddd, $J_{\text{H,H}} = 7.3, 4.9, 0.9$ Hz, 1H, 4^{III}), 2.74 (s, 3H, 2^{II}) ppm.

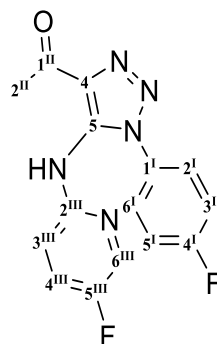
$^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ = 195.2 (o, 1C, 1^{II}), 151.1 (o, 1C, 2^{III}), 147.6 (+, 1C, 6^{III}), 140.2 (o, 1C, 5), 137.9 (+, 1C, 4^{III}), 137.7 (o, 1C, 1^I), 133.9 (o, 1C, 4), 129.0 (+, 2C, 3^I, 5^I), 128.7 (+, 1C, 4^I), 123.1 (+, 2C, 2^I, 6^I), 118.5 (+, 1C, 5^{III}), 113.1 (+, 1C, 3^{III}), 27.0 (+, 1C, 2^{II}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3317, 2924, 2250, 1655 (C=O), 1593, 1558, 1515, 1473, 1455, 1414, 1320, 1286, 1240, 1198, 1137, 1075, 1022, 992, 953, 818, 766, 689, 633, 512 cm^{-1} .

ESI-MS: m/z (%) = 302 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 279 (20) $[\text{M} - \text{H}]^-$.

HR-MS (ESI): $C_{16}H_{13}N_3O_2$: ber. 280.1086 für $[M + H]^+$,
gef. 280.1085.

4.8.2 Synthese von 1-(1-(4-Fluorphenyl)-5-((5-fluorpyrid-2-yl)amino)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)ethan-1-on (135d)



(*Z*)-7-Fluor-2-((4-fluorphenyl)imino)-4-methyl-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidyl-3-amin (**131d**) (0.573 g, 2 mmol) wird in Wasser:Essigsäure (1:1, 100 mL) gelöst. Mit einem Eisbad wird auf 0 °C gekühlt und unter Rühren langsam Natriumnitrit (0.207 g, 3.00 mmol) zugegeben. Nach 30 min wird erneut Natriumnitrit (0.207 g, 3.00 mmol) zugegeben. Es wird auf Rt. aufgewärmt und 6 h gerührt. Dann wird 3 h bei 60 °C gerührt, wobei erneut Natriumnitrit (0.207 g, 3.00 mmol) zugegeben wird. Nach Beenden der Reaktion wird Wasser (150 mL) zugegeben und die Lösung durch Zugabe von Natriumcarbonat auf pH = 10 eingestellt. Es wird mit Dichlormethan (4 x 40 mL) extrahiert, die gesammelten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, 0.5 g Kieselgel dazugegeben und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wird säulenchromatographisch aufgereinigt. (30 g Kieselgel, PE:EE 5:1)

Ausbeute: 0.166 g (0.527 mmol, 26%), (PE:EE, 6:1, R_f = 0.11), brauner Feststoff.

Smp.: 136 °C.

1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ = 9.49 (s, 1H, NH), 7.76 (d, J = 3.0, 1H, 6), 7.59 – 7.48 (m, 3H, 4^{III}, 6^I, 2^I), 7.36 – 7.28 (m, 2H, 5^I, 3^I), 6.98 (dd, J = 9.0, 3.7, 1H, 3^{III}), 2.54 (s, 3H, 2^{II}) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 191.6 (o, 1C, 1^{II}), 161.9 (o, d, $J_{C,F}$ = 247.0 Hz, 1C, 4^I), 154.6 (o, d, $J_{C,F}$ = 244.2 Hz, 1C, 5^{III}), 150.2 (o, 1C, 2^{III}), 138.3 (o, 1C, 1^I), 136.1 (o, 1C, 4), 133.7 (+, d, $J_{C,F}$ = 25.1 Hz, 1C, 6^{III}), 132.2 (+, d, $J_{C,F}$ = 3.1 Hz, 1C, 5), 126.2 (+, d, $J_{C,F}$

$= 9.2 \text{ Hz}$, 6^{I} , 2^{I}), $125.6 (+, \text{d}, J_{\text{C,F}} = 20.7 \text{ Hz}, 1\text{C}, 4^{\text{III}})$, $116.2 (+, \text{d}, J_{\text{C,F}} = 23.3 \text{ Hz}, 2\text{C}, 5^{\text{I}}, 3^{\text{I}})$, $112.7 (+, \text{d}, J_{\text{C,F}} = 4.5 \text{ Hz}, 1\text{C}, 3^{\text{III}})$, $27.3 (+, 1\text{C}, 2^{\text{II}})$ ppm.

^{15}N NMR (60 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -22.3$ (tert, 1N, N3), -79.8 (tert, 1N, N2), -101.7 (tert, 1N, N1^{III}), -135.4 (tert, 1N, N1), -303.3 (sec, 1N, NH) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3300, 3080, 3070, 1739, 1657, 1593, 1571, 1519, 1473, 1448, 1388, 1362, 1218, 1224, 1157, 1099, 1015, 955, 906, 833, 799, 777, 733, 684, 671, 628, 588, 552, 536, 518, 503, 470, 438, 410 \text{ cm}^{-1}$.

MS (DEP, 70 eV): m/z (%) = 315 (3) [M^+], 287 (8), 244 (15), 177 (10), 123 (70), 95 (100).

ESI-MS (30 eV): m/z (%) = 322 (60), 339 (100) [$\text{M} + \text{Na}]^+$, 621 (25) [$2\text{M} + \text{Na}]^+$.

HR-MS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{OF}_2$: ber. 338.0824 für [$\text{M} + \text{Na}]^+$,
gef. 338.0816.

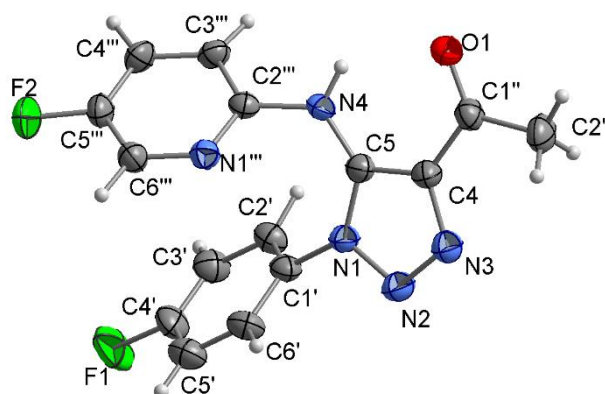
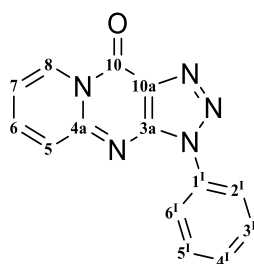


Abbildung 29: Kristallstruktur von 1-(1-(4-Fluorphenyl)-5-((5-fluorpyrid-2-yl)amino)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)ethan-1-on (**135d**).

Summenformel	$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_1$
Molekulargewicht / [g/mol]	315.28
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe / Z	$C2/c$ (Nr. 15) / 8
a [Å]	33.843(1)
b [Å]	6.135(1)
c [Å]	13.669(4)

β [°]	98.58(2)
V [Å ³]	2806.2(13)
D_{calc} [g/cm ³]	1.493
λ (MoK α) [Å]	0.71069
μ (MoK α) [mm ⁻¹]	0.118
$F(000)$	1296
T [K]	223(2)
$\theta_{min,max}$ [°]	2.43 – 25.67
$h_{min}, h_{max}, k_{min}, k_{max}, l_{min}, l_{max}$,	-40, 39, -7, 7, -16, 16
Gemessene Reflexe	27021
Symmetrieunabhängige Reflexe	2666
Daten / Parameter	2666 / 252
$R1$ / $wR2$ -Werte [$I > 2\sigma(I)$]	0.0734 / 0.1143
$R1$ / $wR2$ -Werte [alle Daten]	0.1143 / 0.1343
GooF (F^2)	1.113
$\Delta\rho_{fin}$ (max / min) [e Å ⁻³]	-0.240 / 0.225

4.8.3 Synthese von 3-Phenylpyrido[1,2-*a*][1,2,3]triazol[4,5-*d*]pyrimidin-10(3*H*)-on (135a)



(*Z*)-4-Methyl-2-(phenylimino)-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-3-amin (**131a**) (0.458 g, 1.83 mmol) wird in Wasser:Essigsäure (1:10, 30 mL) gelöst. Mit einem Eiswasserbad wird auf 0 °C gekühlt und unter Rühren langsam Natriumnitrit (0.189 g, 2.74 mmol) zugegeben. Nach 1 h wird konz. Schwefelsäure (ca. 5 mL) zugegeben und bei Rt. 14 h gerührt. Es wird auf 48 °C erhitzt und 1.5 h gerührt, wobei erneut Natriumnitrit (0.189 g, 2.74 mmol) zugegeben wird. Es wird weitere 1.5 h bei 60 °C gerührt. Nach Beenden der Reaktion wird Wasser (150 mL) zugegeben und die Lösung durch Zugabe von Natriumcarbonat auf

wird auf 0 °C gekühlt und unter Rühren langsam Natriumnitrit (0.207 g, 3.00 mmol) zugegeben. Nach 30 min wird erneut Natriumnitrit (0.207 g, 3.00 mmol) zugegeben und 3 h gerührt. Nach der Zugabe von konz. Schwefelsäure (ca. 5 mL) wird bei Rt. 15 h gerührt. Es wird auf 48 °C erhitzt und 1.5 h gerührt, wobei erneut Natriumnitrit (0.207 g, 3.00 mmol) zugegeben wird. Es wird weitere 1.5 h bei 60 °C gerührt. Nach Beenden der Reaktion wird Wasser (150 mL) zugegeben und die Lösung durch Zugabe von Natriumcarbonat auf pH = 10 eingestellt. Es wird mit Dichlormethan (4 x 40 mL) extrahiert, die gesammelten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, 0.5 g Kieselgel wird dazugegeben und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wird säulenchromatographisch aufgereinigt. (30 g Kieselgel, DCM:PE 4:1)

Ausbeute: 0.104 g (0.348 mmol, 17%), (PE:EE, 5:1, $R_f = 0.17$), farbloser Feststoff.

Smp.: 239 °C (Zers.).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.06$ (ddd, $J = 5.2, 2.8, 0.7$ Hz, 1H, 8), 8.23 – 8.06 (m, 3H, 6, 5¹, 3¹), 7.84 (ddd, $J = 9.8, 5.4, 0.7$ Hz, 1H, 5), 7.62 – 7.47 (m, 2H, 6¹, 2¹) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 161.7$ (o, d, $J_{C,F} = 246.3$ Hz, 4¹), 152.9 (o, d, $J_{C,F} = 241.1$ Hz, 7), 149.2 (o, 1C, 10a), 147.2 (o, 1C, 4a), 131.8 (o, 1C, 3a), 130.9 (+, d, $J_{C,F} = 25.9$ Hz, 1C, 8), 127.7 (+, d, $J_{C,F} = 7.8$ Hz, 1C, 5), 124.3 (+, d, $J_{C,F} = 8.8$ Hz, 2C, 6¹, 2¹), 123.6 (o, 1C, 1¹), 116.7 (+, d, $J_{C,F} = 23.1$ Hz, 2C, 5¹, 3¹), 114.2 (+, d, $J_{C,F} = 42.0$ Hz, 1C, 6) ppm.

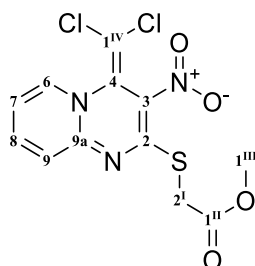
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3120, 3082, 3057, 1738, 1662, 1609, 1585, 1557, 1511, 1485, 1387, 1331, 1308, 1291, 1270, 1230, 1148, 1115, 1049, 1004, 972, 883, 860, 827, 810, 776, 711, 690, 643, 594, 561, 518, 505, 445, 419$ cm⁻¹.

HR-MS (ESI): C₁₄H₇N₅OF₂: ber. 322.0511 für [M + Na]⁺,

gef. 322.0503.

4.9 Synthesen zu Kapitel 3.8

4.9.1 Synthese von Methyl-2-((4-(dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrido-[1,2-*a*]pyrimidin-2-yl)thio)acetat (136a)



Zu einer Lösung aus Methylthioglycolat (0.45 g, 4.20 mmol) und Natriumethanolat (0.29 g, 4.20 mmol) in Ethanol (10 mL) wird 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**36**) (0.75 g, 2.00 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 14 h bei Rt. gerührt. Nach Zugabe von 3 mL konz. Salzsäure wird der entstandene Feststoff abfiltriert und mit kalter Salzsäure (5%, 5 mL), Wasser (5 mL) und kaltem Methanol (0 °C, 3 mL) gewaschen. Der Feststoff wird im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0.70 g (1.93 mmol, 97%), oranger Feststoff.

Smp.: 143 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.65 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 6.8, 1.5, 0.7 Hz, 1 H, 6), 8.06 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.7, 7.1, 1.5 Hz, 1 H, 8), 7.34 – 7.25 (m, 2 H, H14, 9), 3.95 (s, 2 H, 2^I), 3.66 (s, 3 H, 1^{III}).

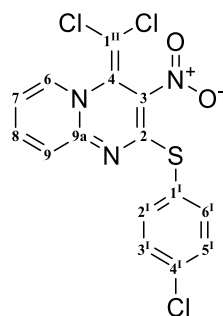
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 169.8 (o, 1 C, 1^{II}), 164.0 (o, 1 C, 2), 149.3 (o, 1 C, 9a), 142.9 (+, 1 C, 8), 137.5 (+, 1 C, 6), 125.7 (o, 1 C, 4), 122.2 (+, 1 C, 9), 120.7 (o, 1 C, 1^{IV}), 116.5 (+, 1 C, 7), 116.4 (o, 1 C, 3), 52.4 (+, 1 C, 1^{III}), 33.17 (-, 1 C, 2^I) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3006, 2955, 2912, 1734, 1628, 1597, 1541, 1476, 1442, 1395, 1381, 1335, 1264, 1234, 1201, 1170, 1128, 1029, 1006, 1002, 963, 951, 903, 854, 830, 789, 770, 748, 744, 712, 677, 666, 611, 592, 560, 529, 504, 467, 439, 411 cm⁻¹.

MS (DEP, 70 eV): m/z (%) = 363 [M + H]⁺ (5), 269 (5), 209 (20).

ESI-MS: m/z (%) = 384 (10) [M + Na]⁺, 362 (5) [M + H]⁺.

4.9.2 Synthese von 2-((4-Chlorphenyl)thio)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin (136b)



Zu einer Lösung aus 4-Chlorthiophenol (0.212 g, 1.47 mmol) mit Natriumethanolat (0.118 g, 1.73 mmol) in Ethanol (30 mL) bei 0 °C wird 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin (**36**) (0.500 g, 1.33 mmol) gegeben. Das Gemisch wird für 1 d bei Rt. gerührt. Nach Zugabe von 15 mL konz. Salzsäure und 1 h Rühren wird der entstandene Feststoff abfiltriert und mit verdünnter Salzsäure (5%, 5 mL), Wasser (5 mL), kaltem Methanol (3 x 3 mL) und einem Gemisch aus PE:EE (6 mL, 5:1) gewaschen. Der Feststoff wird im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0.424 g (1.06 mmol, 79%), oranger Feststoff.

Smp.: 149 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.01 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 7.0, 1.3 Hz, 1 H, 6), 7.60 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.8, 7.0, 1.3 Hz 1 H, 8), 7.43 – 7.38 (m, 2 H, 2^I, 6^I), 7.37 – 7.31 (m, 2 H, 3^I, 5^I), 6.93 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 7.0, 1.3, 1.3 Hz, 1 H, 7), 6.89 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 8.8 Hz, 1 H, 9) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 164.9 (o, 1 C, 2), 149.9 (o, 1 C, 9a), 139.8 (+, 1 C, 8), 137.3 (+, 2 C, 2^I, 6^I), 136.0 (o, 1 C, 1^I), 135.6 (+, 1 C, 6), 129.1 (+, 2 C, 3^I, 5^I), 128.2 (o, 1 C, 4^I), 125.5 (o, 1 C, 4), 123.5 (+, 1 C, 9), 117.4 (o, 1 C, 3), 114.5 (+, 1 C, 7), 114.1 (o, 1 C, 1^{II}) ppm.

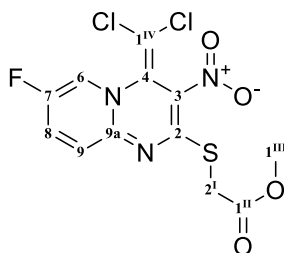
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3105, 3080, 1626, 1599, 1575, 1540, 1475, 1447, 1434, 1390, 1323, 1282, 1266, 1231, 1204, 1164, 1130, 1111, 1092, 1077, 1031, 1013, 1004, 960, 953, 896, 866, 860, 835, 814, 783, 774, 745, 711, 664, 627, 616, 607, 594, 529, 501, 491, 469, 451, 420 cm⁻¹.

MS (DEP, 70 eV): m/z (%) = 401 [M + H]⁺ (5), 307 (15), 271 (10), 144 (30).

HR-MS (ESI): C₁₅H₈N₃O₂Cl₃S: ber. 399.9481 für [M + H]⁺,

gef. 399.9489.

4.9.3 Synthese von Methyl-2-((4-(dichlormethylen)-7-fluor-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-yl)thio)acetat (136c)



In Ethanol (10 mL) werden Methylthioglycolat (1.134 g, 10.68 mmol) und Natriumethanolat (0.727 g, 10.68 mmol) gelöst und 5 min gerührt. Nach Zugabe von **57** (2.000 g, 5.09 mmol) wird das Gemisch 14 h bei Rt. gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es wird verd. Salzsäure (5%, 20 mL) hinzugegeben und für 30 min gerührt. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert und mit kalter Salzsäure (0 °C, 5%, 2 x 5 mL), Wasser (3 x 5 mL) und kaltem Methanol (0 °C, 3 x 5 mL) gewaschen.

Ausbeute: 1.890 g (4.970 mmol, 98%), brauner Feststoff.

Smp.: 146 °C (Zers.).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.06 (ddd, $J_{\text{H,F}}$ = 4.4 Hz, $J_{\text{H,H}}$ = 2.8, 0.6 Hz, 1H, 6), 8.17 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 9.9, 2.8 Hz, $J_{\text{H,F}}$ = 7.3 Hz, 1H, 8), 7.32 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 9.9, 0.6 Hz, $J_{\text{H,F}}$ = 5.4 Hz, 1H, 9), 3.95 (s, 2H, 2^I), 3.66 (s, 3H, 1^{III}) ppm.

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 169.6 (o, 1C, 1^{II}), 163.7 (o, 1C, 2), 152.8 (o, d, $J_{\text{C,F}}$ = 241.2 Hz, 1C, 7), 147.6 (o, 1C, 9a), 133.2 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 23.3 Hz, 1C, 8), 125.1 (o, 1C, 4), 124.6 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 41.1 Hz, 1C, 6), 123.4 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 8.2 Hz, 1C, 9), 116.4 (o, 1C, 3), 112.7 (o, 1C, 1^{IV}), 52.2 (+, 1C, 1^{III}), 32.9 (-, 1C, 2^I) ppm.

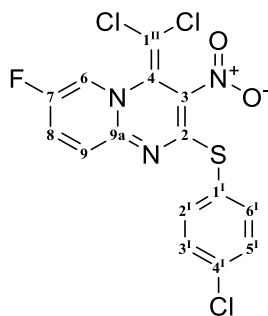
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3066, 2950, 1726, 1608, 1495, 1462, 1435, 1398, 1379, 1369, 1335, 1314, 1284, 1273, 1267, 1226, 1197, 1169, 1128, 1106, 1090, 1027, 1000, 970, 942, 888, 822, 769, 736, 710, 694, 664, 604, 567, 531 cm⁻¹.

ESI-MS (30 eV): m/z (%) = 783 (20) [2M + Na]⁺, 402 (50) [M + Na]⁺.

HR-MS (ESI): C₁₂H₈N₃O₄Cl₂FS: ber. 401.9494 für [M + Na]⁺,

gef. 401.9492.

4.9.4 Synthese von 2-((4-Chlorphenyl)thio)-4-(dichlormethylen)-7-fluor-3-nitro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin (136d)



In Ethanol (20 mL) werden 4-Chlorthiophenol (0.647 g, 4.48 mmol) und Natriumethanolat (0.388 g, 5.70 mmol) gelöst und 5 min gerührt. Nach Zugabe von **57** (1.600 g, 4.07 mmol) wird das Gemisch 14 h bei Rt. gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es wird verd. Salzsäure (5%, 20 mL) hinzugegeben und für 30 min gerührt. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert und mit kalter Salzsäure (5%, 2x 5 mL), Wasser (3 x 5 mL) und kaltem Methanol (0 °C, 3 x 5 mL) gewaschen. Der Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.624 g (3.880 mmol, 95%), oranger Feststoff.

Smp.: 164 °C (Zers.).

¹H NMR (600 MHz, , DMSO-*d*₆): δ = 9.04 (ddd, $J_{H,F}$ = 4.5 Hz, $J_{H,H}$ = 2.8, 0.6 Hz, 1H, 6), 8.04 (ddd, $J_{H,H}$ = 9.9, 2.8 Hz, $J_{H,F}$ = 7.3 Hz, 1H, 8), 7.57 – 7.54 (m, 2H, 6^I, 2^I), 7.53 – 7.50 (m, 2H, 5^I, 3^I), 7.04 (ddd, $J_{H,H}$ = 9.8, 0.6 Hz, $J_{H,F}$ = 5.4 Hz, 1H, 9) ppm.

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 163.4 (o, 1C, 2), 152.8 (o, d, $J_{C,F}$ = 241.2 Hz, 1C, 7), 147.7 (o, 1C, 9a), 137.2 (+, 2C, 6^I, 2^I), 134.5 (o, 1C, 1^I), 132.8 (+, d, $J_{C,F}$ = 23.1 Hz, 1C, 8), 128.8 (+, 2C, 5^I, 3^I), 128.1 (o, 1C, 4^I), 125.3 (o, 1C, 4), 124.5 (+, d, $J_{C,F}$ = 41.1 Hz, 1C, 6), 123.8 (+, d, $J_{C,F}$ = 8.2 Hz, 1C, 9), 116.4 (o, 1C, 3), 112.4 (o, 1C, 1^{II}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3066, 2949, 1726, 1607, 1494, 1461, 1435, 1398, 1368, 1335, 1313, 1283, 1272, 1266, 1225, 1197, 1169, 1128, 1106, 1089, 1026, 999, 970, 941, 887, 821, 768, 736, 709, 693, 663, 604, 566, 531 cm⁻¹.

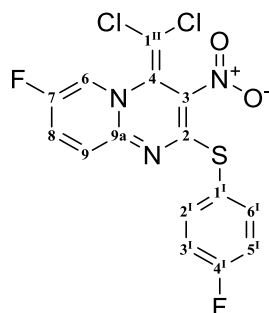
MS (DEP, 70 eV): m/z (%) = 418 (2) [M+H]⁺, 354 (5), 323 (28), [M-CCl₂NO₂]⁺, 181 (5), 142 (10) 96 (100).

ESI-MS (30 eV): m/z (%) = 439 (15) [M + Na]⁺.

HR-MS (ESI): $C_{15}H_7N_3O_2Cl_3FS$: ber. 439.9206 für $[M + Na]^+$,

gef. 439.9206.

4.9.5 Synthese von 2-((4-Fluorphenyl)thio)-4-(dichlormethylen)-7-fluor-3-nitro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin (136e)



In Ethanol (20 mL) werden 4-Fluorthiophenol (0.477 mL, 4.48 mmol) und Natriumethanolat (0.388 g, 5.70 mmol) gelöst und 5 min gerührt. Nach Zugabe von **57** (1.600 g, 4.07 mmol) wird das Gemisch 14 h bei Rt. gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es wird verd. Salzsäure (5%, 20 mL) hinzugegeben und für 30 min gerührt. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert und mit kalter Salzsäure (0 °C, 5%, 2 x 5 mL), Wasser (3 x 5 mL) und kaltem Methanol (0 °C, 3 x 5 mL) gewaschen. Der Feststoff wird aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1.611 g (4.010 mmol, 98%), rot-oranger Feststoff.

Smp.: 153 °C (Zers.).

1H NMR (600 MHz, , DMSO- d_6): δ = 9.03 (dd, $J_{H,F}$ = 4.4 Hz, $J_{H,H}$ = 2.7 Hz, 1H, 6), 8.03 (ddd, $J_{H,H}$ = 9.9, 2.8 Hz, $J_{H,H}$ = 7.3 Hz, 1H, 8), 7.64 – 7.48 (m, 2H, 3^I, 5^I), 7.36 – 7.25 (m, 2H, 2^I, 6^I), 7.00 (dd, $J_{H,H}$ = 9.8 Hz, $J_{H,F}$ = 5.3 Hz, 1H, 9) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 163.9 (o, 1C, 2), 162.9 (o, d, $J_{C,F}$ = 247.3 Hz, 1C, 4^I), 152.7 (d, $J_{H,H}$ = 241.0 Hz, 7), 147.7 (o, 1C, 9a), 137.9 (+, d, $J_{C,F}$ = 8.7 Hz, 2C, 2^I, 6^I), 132.8 (+, d, $J_{C,F}$ = 23.2 Hz, 1C, 8), 125.3 (o, 1C, 4), 124.8 (+, d, $J_{C,F}$ = 3.2 Hz, 1C, 1^I), 124.4 (+, d, $J_{C,F}$ = 41.1 Hz, 1C, 6), 123.7 (+, d, $J_{C,F}$ = 8.1 Hz, 1C, 9), 116.3 (o, 1C, 3), 115.9 (+, d, $J_{C,F}$ = 22.0 Hz, 2C, 3^I, 5^I), 112.4 (o, 1C, 1^{II}).

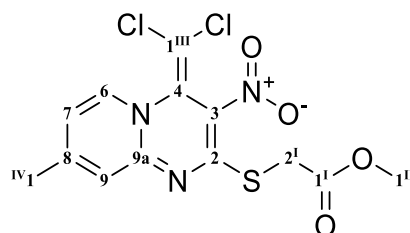
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3104, 3060, 1657, 1602, 1586, 1547, 1489, 1437, 1363, 1324, 1287, 1268, 1240, 1193, 1157, 1123, 1023, 942, 851, 820, 768, 736, 708, 634, 598, 535, 509, 442, 430, 421 cm^{-1} .

MS (DEP, 70 eV): m/z (%) = 403 (1) $[M+H]^+$, 273 (30), $[M-CCl_2NO_2]^+$, 307 (70), $[M-C_6H_4F]^+$, 127 (20) $[C_6H_4SF]^+$.

HR-MS (ESI): $C_{15}H_7N_3O_2Cl_3FS$: ber. 423.9496 für $[M + Na]^+$,

gef. 423.9491.

4.9.6 Synthese von Methyl-2-((4-(dichlormethylen)-8-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-yl)thio)acetat (136f)



In Methanol (30 mL) werden Methyl-2-mercaptoacetat (0.442 mL, 4.62 mmol) und Natriumethanolat (0.367 g, 5.40 mmol) gelöst und 5 min bei Rt. gerührt. Nach Zugabe von **52** (1.500 g, 3.85 mmol) wird das Gemisch 14 h bei Rt. gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es wird verd. Salzsäure (5%, 20 mL) hinzugegeben und für 30 min gerührt. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert und mit kalter Salzsäure (0 °C, 5%, 2 x 5 mL), Wasser (3 x 5 mL) und kaltem Methanol (0 °C, 4 x 3 mL) gewaschen. Der Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.330 g (3.54 mmol, 92%), (PE:EE, 1:1, R_f = 0.3), roter Feststoff.

Smp.: 162 °C (Zers.).

1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.55 (d, $J_{H,H}$ = 6.84 Hz, 1H, 6), 7.20-7.18 (m, 1H, 7), 7.12 (ddd, $J_{H,H}$ = 1.86, 0.90, 0.90 Hz, 1H, 9), 3.94 (s, 2H, 2^I), 3.67 (s, 3H, 1^{II}), 2.45 (s, 3H, 1^{IV}) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 169.6 (o, 1C, 1^I), 164.1 (o, 1C, 2), 155.6 (o, 1C, 8), 148.6 (o, 1C, 9a), 136.3 (+, 1C, 6), 125.5 (o, 1C, 4), 120.6 (+, 1C, 9), 118.3 (+, 1C, 7), 115.7 (o, 1C, 3), 113.1 (o, 1C, 1^{III}), 52.3 (+, 1C, 1^{II}), 32.9 (-, 1C, 2^I), 21.3 (+, 1C, 1^{IV}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3086, 2948, 2921, 1721, 1637, 1598, 1530, 1484, 1440, 1407, 1373, 1322, 1295, 1271, 1206, 1137, 1118, 1012, 995, 946, 877, 856, 812, 788, 759, 745, 712, 614, 590, 573, 476, 417 cm^{-1} .

MS (DEP, 20 eV): m/z (%) = 379 (45), 374 (20), 313 (40), 267 (45), 221 (100), 179 (60), 157 (40), 143 (25), 90 (100).

ESI-MS (30 eV): m/z (%) = 398 (70) $[M + Na]^+$, 775 (100) $[2 M + Na]^+$.

HR-MS (ESI): $C_{13}H_{11}Cl_2N_3O_4S$: ber. 397.9740 für $[M + Na]^+$,

gef. 397.9728.

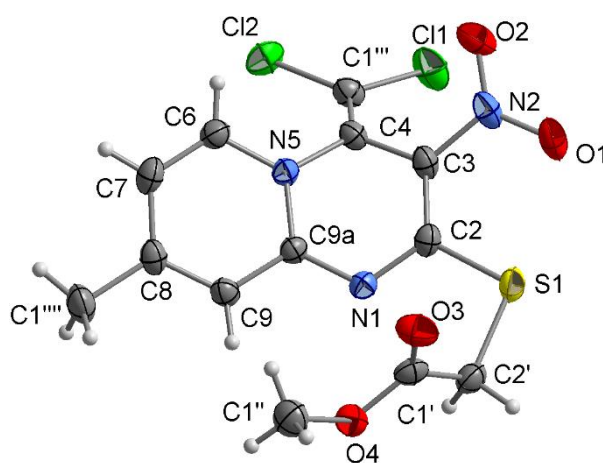
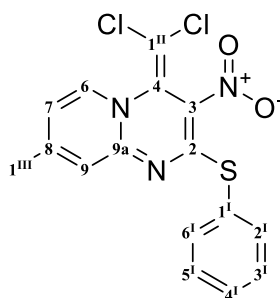


Abbildung 30: Kristallstruktur von Methyl-2-((4-(dichlormethylen)-8-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-yl)thio)acetat (**136f**).

Summenformel	$C_{13}H_{11}Cl_2N_3O_4S_1$
Molekulargewicht / [g/mol]	376.21
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe / Z	$P2_1/c$ (Nr. 14) / 4
a [Å]	8.436(1)
b [Å]	17.860(2)
c [Å]	10.654(2)
β [°]	105.37(1)
V [Å ³]	1547.6(3)
D_{calc} [g/cm ³]	1.615
λ (MoK α) [Å]	0.71069
μ (MoK α) [mm ⁻¹]	0.577
$F(000)$	768
T [K]	223(2)

$\theta_{\min, \max}$ [°]	2.28 – 25.68
$h_{\min}, h_{\max}, k_{\min}, k_{\max}, l_{\min}, l_{\max},$	-9, 10, -21, 21, -12, 12
Gemessene Reflexe	26470
Symmetrieunabhängige Reflexe	2939
Daten / Parameter	2939 / 252
$R1$ / $wR2$ -Werte [$I > 2\sigma(I)$]	0.0427 / 0.0981
$R1$ / $wR2$ -Werte [alle Daten]	0.0519 / 0.1023
GooF (F^2)	1.090
$\Delta\rho_{\text{fin}}$ (min / max) [$e \text{ \AA}^{-3}$]	-0.376 / 0.399

4.9.7 Synthese von 4-(Dichlormethylen)-8-methyl-3-nitro-2-(phenylthio)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin (136g)



In Methanol (30 mL) wird Thiophenol (0.472 mL, 4.62 mmol) und Natriumethanolat (0.368 g, 5.40 mmol) 5 min bei Rt. gerührt. Es wird langsam **52** (1.500 g, 3.85 mmol) hinzugegeben und 2 d bei Rt. gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer eingengt, verdünnte Salzsäure (5%, 20 mL) hinzugegeben und 30 min gerührt. Der entstandene Feststoff wird über eine Glasfilterfritte abgesaugt und mit kalter Salzsäure (0 °C, 5%, 2 x 5 mL), Wasser (3 x 5 mL) und kaltem Methanol (0 °C, 3 x 3 mL) gewaschen. Der Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.445 g (3.80 mmol, 99%), (PE:EE, 1:1, R_f = 0.58), oranger Feststoff.

Smp.: 159 °C (Zers.).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.52 (d, $J_{H,H}$ = 6.9 Hz, 1H, 6), 7.56 – 7.52 (m, 2H, 2^I, 6^I), 7.50 – 7.43 (m, 3H, 3^I, 4^I, 5^I), 7.13 (dd, $J_{H,H}$ = 7.0, 1.9 Hz, 1H, 7), 6.77 (ddd, $J_{H,H}$ = 1.8, 0.8, 0.8 Hz, 1H, 9), 2.36 (s, 3H, 1^{III}) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO): δ = 164.5 (o, 1C, 2), 155.2 (o, 1C, 8), 148.7 (o, 1C, 9a), 136.1 (+, 1C, 6), 135.6 (+, 2C, 2^I, 6^I), 129.4 (+, 1C, 4^I), 129.1 (o, 1C, 1^I), 128.8 (+, 2C, 3^I, 5^I), 125.7 (o, 1C, 4), 120.7 (+, 1C, 9), 118.1 (+, 1C, 7), 115.5 (o, 1C, 3), 112.5 (o, 1C, 1^{II}), 21.1 (+, 2C, 1^{III}) ppm.

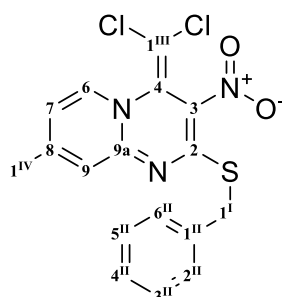
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3127, 3083, 3052, 1639, 1604, 1575, 1531, 1471, 1426, 1365, 1326, 1270, 1192, 1154, 1009, 949, 881, 859, 807, 786, 761, 745, 714, 701, 689, 660, 595, 492, 477, 436, 420 cm^{-1} .

MS (DEP, 20 eV): m/z (%) = 387 (5) $[\text{M}^+]$, 285 (100) 251 (65) $[\text{M} - \text{CCl}_2\text{NO}_2]^+$, 191 (20), 108 (10), 92 (90).

ESI-MS (30 eV): m/z (%) = 310 (100), 402 (40) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 783 (30) $[2\text{M} + \text{Na}]^+$.

HR-MS (ESI): $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_2\text{S}$: ber. 401.9841 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,
gef. 401.9838.

4.9.8 Synthese von 2-(Benzylthio)-4-(dichlormethylen)-8-methyl-3-nitro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin (136h)



In Methanol (30 mL) wird Benzylthiol (0.543 mL, 4.62 mmol) und Natriumethanolat (0.367 g, 5.40 mmol) 5 min bei Rt. gerührt. Es wird langsam **52** (1.500 g, 3.85 mmol) hinzugegeben und 3 d bei Rt. gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer eingengt und verdünnte Salzsäure (5%, 20 mL) hinzugegeben und 30 min gerührt. Der entstandene Feststoff wird über eine Glasfilterfritte abgesaugt und mit kalter Salzsäure (0 °C, 5%, 2 x 5 mL), Wasser (3 x 5 mL) und kaltem Methanol (0 °C, 3 x 3 mL) gewaschen. Der Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.450 g (3.68 mmol, 95%), (PE:EE, 1:1, R_f = 0.61), gelber Feststoff.

Smp.: 148 °C (Zers.).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.53 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 6.9 Hz, 1H, 6), 7.47 – 7.40 (m, 2H, 9, 5^{II}, 3^{II}), 7.35 – 7.29 (m, 2H, 6^{II}, 2^{II}), 7.27 – 7.21 (m, 1H, 4^{II}), 7.18 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 7.0, 1.9 Hz, 1H, 7), 4.40 (s, 2H, 1^I), 2.46 (s, 3H, 1^{IV}) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO): δ = 164.7 (o, 1C, 2), 155.2 (o, 1C, 8), 148.7 (o, 1C, 9a), 137.5 (o, 1C, 1^{II}), 136.2 (+, 1C, 6), 129.4 (+, 2C, 5^{II}, 3^{II}), 128.4 (+, 2C, 6^{II}, 2^{II}), 127.0 (+, 1C, 4^{II}), 125.8 (o, 1C, 4), 121.0 (+, 1C, 9), 118.1 (+, 1C, 7), 115.4 (o, 1C, 3), 112.7 (o, 1C, 1^{III}), 34.2 (-, 1C, 1^I), 21.2 (+, 1C, 1^{IV}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3142, 3050, 3022, 3011, 2930, 1639, 1596, 1532, 1471, 1436, 1387, 1320, 1274, 1209, 1120, 1069, 1007, 946, 923, 884, 858, 811, 789, 774, 757, 743, 716, 703, 661, 621, 595, 582, 478, 430, 409 cm^{-1} .

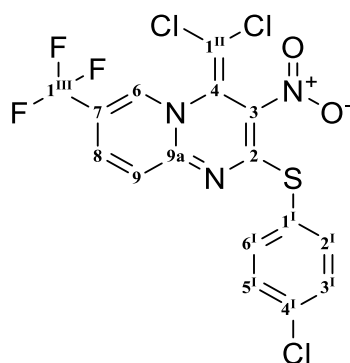
MS (DEP, 20 eV): m/z (%) = 393 (1) [M^+], 302 (65) [$\text{M} - \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$]⁺, 239 (30), 176 (30) [$\text{M} - \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{CCl}_2\text{NO}_2$]⁺, 166 (100), 91 (45).

ESI-MS (30 eV): m/z (%) = 288 (100), 416 (15) [$\text{M} + \text{Na}$]⁺, 811 (10) [$2\text{M} + \text{Na}$]⁺.

HR-MS (ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_2\text{S}$: ber. 415.9998 für [$\text{M} + \text{Na}$]⁺,

gef. 416.0001.

4.9.9 Synthese von 2-((4-Chlorphenyl)thio)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-7-(trifluormethyl)-4H-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (136i)



In Ethanol (20 mL) werden 4-Chlorthiophenol (0.337 g, 2.329 mmol) und Natriumethanolat (0.185 g, 2.72 mmol) gelöst und 10 min gerührt. Zur Lösung wird 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-7-(trifluormethyl)-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**60**) (0.86 g, 1.941 mmol) gegeben und das Gemisch 3 d bei Rt. gerührt. Es wird Wasser (20 mL) zugegeben und der entstandene Feststoff über eine Glasfilterfritte abfiltriert, mit Wasser (4 x 5 mL) und Methanol (0 °C, 4 x 3 mL) gewaschen und abschließend aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.825 g (1.76 mmol, 91%), (PE:EE, 1:1, $R_f = 0.81$), oranger Feststoff.

Smp.: 191 °C (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.19$ (s, 1H, 6), 8.05 (dd, $J_{H,H} = 9.4, 2.2$ Hz, 1H, 8), 7.58 – 7.54 (m, 2H, 6^I, 2^I), 7.54 – 7.50 (m, 2H, 5^I, 3^I), 7.00 (d, $J_{H,H} = 9.4$ Hz, 1H, 9) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 163.3$ (o, 1C, 2), 150.0 (o, 1C, 9a), 137.2 (+, 2C, 6^I, 2^I), 136.8 (+, q, $J_{C,F} = 5.2$ Hz, 1C, 6), 136.2 (+, br, 1C, 8), 134.7 (o, 1C, 1^I), 128.9 (+, 2C, 5^I, 3^I), 128.0 (o, 1C, 4^I), 124.6 (+, 1C, 9), 123.5 (o, 1C, 4), 122.6 (o, q, $J_{C,F} = 273.8$ Hz, 1^{III}), 117.9 (o, 1C, 3), 116.7 (o, q, $J_{C,F} = 35.2$ Hz, 1C, 7), 115.1 (o, 1C, 1^{II}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3111, 3069, 1898, 1655, 1607, 1572, 1519, 1461, 1431, 1376, 1343, 1304, 1260, 1192, 1162, 1131, 1065, 1011, 954, 892, 816, 743, 710, 659, 600, 497$ cm⁻¹.

HR-MS (ESI): C₁₆H₇Cl₃F₃N₃O₂S: ber. 489.9169 für [M + Na]⁺,

gef. 489.9163.

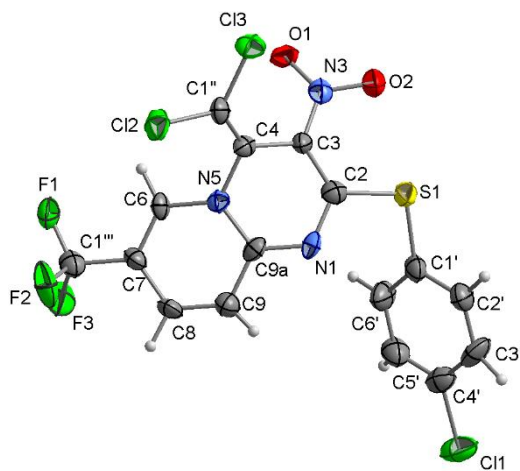
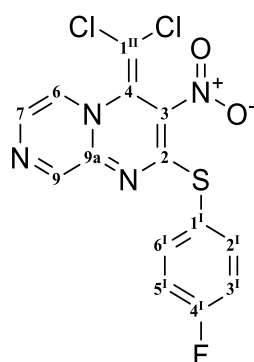


Abbildung 31: Kristallstruktur von 2-((4-Chlorphenyl)thio)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-7-(trifluormethyl)-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**136i**).

Summenformel	C ₁₆ H ₇ Cl ₃ F ₃ N ₃ O ₂ S ₁
Molekulargewicht / [g/mol]	468.66
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe / Z	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i> (Nr. 14) / 4
<i>a</i> [Å]	8.234(1)
<i>b</i> [Å]	20.778(1)

c [Å]	12.958(1)
β [°]	124.99(1)
V [Å ³]	1816.3(2)
D_{calc} [g/cm ³]	1.714
λ (MoK α) [Å]	0.71069
μ (MoK α) [mm ⁻¹]	0.668
$F(000)$	936
T [K]	223(2)
$\theta_{min,max}$ [°]	2.25 – 25.68
$h_{min}, h_{max}, k_{min}, k_{max}, l_{min}, l_{max}$	-10, 10, -25, 25, -15, 15
Gemessene Reflexe	20525
Symmetrieunabhängige Reflexe	3436
Daten / Parameter	3436 / 277
$R1$ / $wR2$ -Werte [$I > 2\sigma(I)$]	0.0994 / 0.1213
$R1$ / $wR2$ -Werte [alle Daten]	0.1544 / 0.2164
GooF (F^2)	1.052
$\Delta\rho_{fin}$ (max / min) [e Å ⁻³]	-0.398 / 0.415

4.9.10 Synthese von 4-(Dichlormethylen)-2-((4-fluorphenyl)thio)-3-nitro-4H-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidin (136j)



Zu einer Suspension von 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidin (**89**) (0.212 g, 0.564 mmol) und Natriummethanolat (0.043 g, 0.789 mmol) in Methanol (30 mL) bei 0 °C wurde langsam eine Lösung aus 4-Fluorthiophenol (0.066 mL, 0.620 mmol) in Methanol (15 mL) über eine Zeit von 3 h getropft. Die Lösung wurde 4 h bei 0 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am

Rotationsverdampfer entfernt und verdünnte Salzsäure (20 mL) hinzugefügt. Es wurde mit DCM (4 x 20 mL) extrahiert, die organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und säulenchromatographisch aufgereinigt (20 g Kieselgel, PE:EE 1:0 bis PE:EE 4:1). Abschließend wurde aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.140 g (0.363 mmol, 65%), (R_f = 0.37, PE:EE 1:1), roter Feststoff.

Smp.: 162 °C (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.51 (d, $J_{H,H}$ = 4.5 Hz, 1H, 6), 8.36 (s, 1H, 9), 8.17 (d, $J_{H,H}$ = 4.5 Hz, 1H, 7), 7.61 (dd, $J_{H,H}$ = 8.4 Hz, $J_{H,F}$ = 5.4 Hz, 2H, 6^I, 2^I), 7.32 (dd, $J_{H,H}$ = 8.4 Hz, $J_{H,F}$ = 8.6 Hz, 2H, 5^I, 3^I) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO): δ = 164.2 (o, 1C, 2), 163.0 (o, d, $J_{C,F}$ = 247.4 Hz, 1C, 4^I), 149.1 (+, 1C, 9), 142.2 (o, 1C, 9a), 137.8 (+, d, $J_{C,F}$ = 8.8 Hz, 2C, 6^I, 2^I), 132.6 (+, 1C, 7), 126.5 (+, 1C, 6), 124.4 (o, d, $J_{C,F}$ = 3.4 Hz, 1C, 1^I), 123.8 (o, 1C, 4), 116.2 (o, 1C, 3), 116.0 (+, d, $J_{C,F}$ = 22.0 Hz, 2C, 5^I, 3^I), 114.2 (o, 1C, 1^{II}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 1602, 1587, 1487, 1352, 1316, 1270, 1235, 1210, 1173, 1154, 1125, 1044, 1004, 957, 915, 837, 788, 745, 711, 670, 603, 590, 517, 471 cm^{-1} .

MS (DEP, 20 eV): m/z (%) = 384 (7) [M^+], 349 (6) [$\text{M} - \text{Cl}$]⁺, 321 (12), 290 (100) [$\text{M} - \text{C}_4\text{H}_3\text{N}_3$]⁺, 256 (77) [$\text{M} - \text{CCl}_2\text{NO}_2$]⁺, 126 (39) [$\text{C}_6\text{H}_4\text{FS}$]⁺.

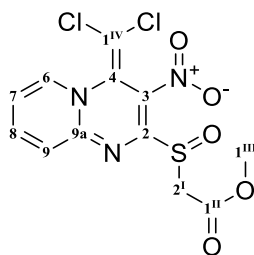
ESI-MS (10 eV): m/z (%) = 407 (30) [$\text{M} + \text{Na}$]⁺.

HR-MS (ESI): $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{N}_4\text{O}_2\text{SCl}_2\text{F}$: ber. 406.9549 für [$\text{M} + \text{Na}$]⁺,

gef. 406.9552.

4.10 Synthesen zu Kapitel 3.9

4.10.1 Synthese von Methyl-2-((4-(dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-yl)sulfinyl)acetat (**138a**)



Zu einer Lösung aus Methyl-2-((4-(dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-yl)thio)acetat (**136a**) (0.362 g, 1 mmol) in DCM (13 mL) wird unter Rühren bei 0 °C portionsweise *m*-CPBA (0.271 g, 1.10 mmol) über einen Zeitraum von 15 min gegeben. Das Gemisch wird über Nacht bei Rt. gerührt und dann mit 25 mL wässriger ges. Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Nach weiteren 15 min Rühren werden die Phasen getrennt, und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 20 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wässriger ges. Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Es folgt eine säulenchromatographische Aufreinigung mit 40 g Kieselgel. Zuerst werden Verunreinigungen mit reinem Ethylacetat von der Säule gewaschen und danach das Produkt mit Aceton als Laufmittel erhalten.

Ausbeute: 0.191 g (0.50 mmol, 50%), roter Feststoff.

Smp.: 149 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.25 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 6.9, 1.6, 0.6 Hz, 1H, 6), 7.96 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.8, 7.1, 1.6 Hz, 1H, 8), 7.78 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.8, 1.4, 0.6 Hz, 1H, 9), 7.29 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 6.9, 7.1, 1.4 Hz, 1H, 7), 4.07 (dd, J_{Chiral} = 77.1, 13.7 Hz, 2H, 2^I), 3.78 (s, 3H, 1^{III}) ppm.

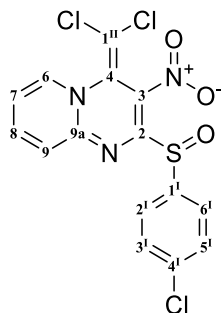
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 167.2 (o, 1 C, 1^{II}), 165.5 (o, 1 C, 2), 152.1 (o, 1 C, 9a), 141.7 (+, 1 C, 7), 136.7 (+, 1 C, 8), 126.5 (o, 1 C, 3), 124.8 (+, 1 C, 9), 124.1 (+, 1 C, 4), 119.48 (o, 1 C, 1^{IV}), 117.6 (+, 1 C, 7), 58.4 (-, 1 C, 2^I), 53.2 (+, 1 C, 1^{III}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 1732, 1645, 1625, 1543, 1485, 1455, 1429, 1385, 1324, 1267, 1237, 1196, 1128, 1072, 1034, 996, 946, 890, 821, 791, 768, 742, 697, 627, 600, 590, 530, 435, 428, 419 cm⁻¹.

MS (DEP, 70 eV): m/z (%) = 401 [M + Na]⁺ (5), 307 (15), 271 (10), 144 (30).

HR-MS (ESI): $C_{12}H_9N_3O_5Cl_2S$: ber. 399.9538 für $[M + Na]^+$,
gef. 399.9506.

4.10.2 Synthese von 2-((4-Chlorphenyl)sulfinyl)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (138b) (MTM041)



Zu einer Lösung von **136b** (0.499 g, 1.245 mmol) in DCM (20 mL) bei -10 °C wird *m*-CPBA (0.338 g, 1.370 mmol) hinzugegeben. Die Reaktion wird durch Zugabe von wässriger Natriumcarbonatlösung (20 mL, 10 %ig) nach 90 min abgebrochen. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase mit wässriger Natriumcarbonatlösung (2 x 20 mL, 10 %ig) gewaschen. Anschließend werden die vereinigten wässrigen Phasen mit 20 mL DCM gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser neutral gewaschen. Es wird auf 0.5 g Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch (40 g Kieselgel, Aceton:EE, 1:1) getrennt. Das Produkt zersetzt sich langsam bei Rt. unter Luftatmosphäre.

Ausbeute: 0.251 g (0.602 mmol, 48%), roter Feststoff.

Smp.: 146 °C (Zers.).

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.16 (ddd, $J_{H,H}$ = 6.8, 1.5, 0.6 Hz, 1H, 6), 7.96 – 7.87 (m, 3H, H8, 2¹, 6¹), 7.78 (dd, $J_{H,H}$ = 9.1, 1.4 Hz, 1H, 9), 7.45 – 7.37 (m, 2H, 3¹, 5¹), 7.22 (ddd, $J_{H,H}$ = 6.8, 1.4, 1.4 Hz, 1H, 7) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 167.0 (o, 1C, 2), 152.3 (o, 1C, 9a), 142.8 (o, 1C, 1¹), 141.3 (+, 1C, 8), 137.9 (o, 1C, 4¹), 136.5 (+, 1C, 6), 129.7 (+, 2C, 3¹, 5¹), 127.9 (+, 2C, 2¹, 6¹), 124.7 (+, 1C, 9), 124.3 (o, 1C, 4), 119.2 (o, 1C, 3), 117.1 (+, 1C, 7), 113.1 (o, 1C, 1¹) ppm.

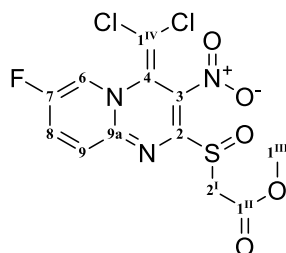
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3121, 3102, 1623, 1569, 1544, 1480, 1455, 1420, 1394, 1380, 1332, 1286, 1262, 1198, 1134, 1097, 1080, 1058, 1033, 1013, 999, 962, 945, 891, 877, 823, 814, 791,

877, 823, 814, 791, 774, 753, 739, 698, 669, 632, 624, 602, 588, 548, 525, 505, 452, 417 cm^{-1} .

ESI-MS: m/z (%) = 855 (20) $[2M + Na]^+$, 440 (20) $[M + Na]^+$.

HR-MS (ESI): $C_{15}H_8N_3O_3Cl_3S$: ber. 437.9250 für $[M + Na]^+$,
gef. 437.9253.

4.10.3 Synthese von Methyl-2-((4-(dichlormethylen)-7-fluor-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]-pyrimidin-2-yl)thio)acetat (**138c**)



Zu einer Lösung aus **136c** (0.800 g, 2.104 mmol) in DCM (16 mL) wird bei $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ *m*-CPBA (0.472 g, 2.104 mmol, 77%) innerhalb von 15 min hinzugegeben. Nach 3 h wird 20 mL wässrige ges. NaHCO_3 -Lsg. hinzugegeben und für 15 min gerührt. Die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase wird mit DCM (2 x 15 mL) gewaschen. Danach werden die vereinigten org. Phasen mit Wasser (4 x 10 mL) neutral gewaschen. Das Produkt wird auf 0.8 g Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch (35 g Kieselgel, 1:1 PE:EE, 0:1 PE:EE) gereinigt. 0.340 g 0.894 mmol des Eduktes werden zurückgewonnen.

Ausbeute: 0.367 g (0.926 mmol, 44%; 77% nach Umsatz), roter Feststoff.

Smp.: $160\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 8.21 (ddd, $J_{H,F}$ = 3.4 Hz, $J_{H,H}$ = 2.6, 0.7 Hz, 1H, 6), 7.87 – 7.78 (m, 2H, 8, 9), 4.07 (dd, $J_{H,H}$ = 107.8, 13.7 Hz, 1H, 2^I), 3.79 (s, 3H, 1^{III}), ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 166.9 (o, 1C, 2), 165.4 (o, 1C, 1^{II}), 154.0 (o, d, $J_{C,F}$ = 249.8 Hz, 1C, 7), 150.2 (o, 1C, 9a), 132.4 (+, d, $J_{C,F}$ = 22.5 Hz, 1C, 8), 126.1 (+, d, $J_{C,F}$ = 7.6 Hz, 1C, 9), 123.8 (+, d, $J_{C,F}$ = 34.0 Hz, 1C, 6), 123.6 (o, 1C, 4), 119.4 (o, 1C, 3), 112.8 (o, 1C, 1^{IV}), 58.4 (-, 1C, 2^I), 53.2 (+, 1C, 1^{III}) ppm.

^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3): δ = -129.86 (s, 1F, F7) ppm.

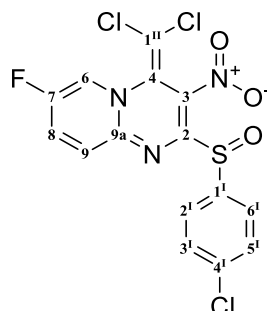
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3073, 2952, 1732, 1647, 1604, 1552, 1497, 1435, 1373, 1324, 1267, 1191, 1120, 1063, 1019, 941, 852, 764, 738, 702, 597, 441, 424 cm^{-1} .

ESI-MS (10 eV): m/z (%) = 418 (50) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 799 (100) $[2\text{M} + \text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_5\text{Cl}_2\text{FS}$: ber. 417.9443 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,

gef. 417.9443.

4.10.4 Synthese von 2-((4-Chlorphenyl)sulfinyl)-4-(dichlormethylen)-7-fluor-3-nitro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin (138d)



Zu einer Lösung aus **136d** (0.550 g, 1.314 mmol) in DCM (16 mL) wird bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ *m*-CPBA (0.453 g, 1.839 mmol, 70%) innerhalb von 15 min gegeben. Nach 3 h wird 20 mL wässrige ges. NaHCO_3 -Lsg. hinzugegeben und für 15 min gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit DCM (2 x 15 mL) gewaschen. Danach werden die vereinigten org. Phasen mit Wasser (4 x 10 mL) neutral gewaschen. Das Produkt wird auf 0.5 g Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch (35 g Kieselgel, 1:1 PE:EE, 0:1 PE:EE) gereinigt. 0.191 g (0.457 mmol) des Eduktes werden zurückgewonnen.

Ausbeute: 0.269 g (0.618 mmol, 47%; 72% nach Umsatz), roter Feststoff.

Smp.: $144\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, , $\text{DMSO}-d_6$): δ = 9.24 (dd, $J_{\text{H,F}} = 4.4\text{ Hz}$, $J_{\text{H,H}} = 2.7\text{ Hz}$, 1H, 6), 8.33 (ddd, $J_{\text{H,H}} = 9.9, 2.8\text{ Hz}$, $J_{\text{H,F}} = 7.2\text{ Hz}$, 1H, 8), 7.89 – 7.80 (m, 3H, H9, 2¹, 6¹), 7.63 – 7.55 (m, 2H, 3¹, 5¹) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 167.2 (o, 1C, 2), 154.4 (o, d, $J_{\text{C,F}} = 243.9\text{ Hz}$, 1C, 7), 149.4 (o, 1C, 9a), 143.8 (o, 1C, 1¹), 136.1 (o, 1C, 4¹), 133.5 (+, d, $J_{\text{C,F}} = 22.5\text{ Hz}$, 1C, 8), 129.3 (+, 2C, 5¹, 3¹), 128.2 (+, 2C, 6¹, 2¹), 126.2 (+, d, $J_{\text{C,F}} = 40.5\text{ Hz}$, 1C, 6), 125.0 (+, d, $J_{\text{C,F}} = 8.2\text{ Hz}$, 1C, 9), 124.4 (o, 1C, 3), 118.0 (o, 1C, 4), 110.7 (o, 1C, 1¹¹) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3069, 1739, 1645, 1612, 1571, 1544, 1497, 1474, 1443, 1417, 1391, 1368, 1334, 1286, 1269, 1208, 1171, 1123, 1088, 1065, 1022, 1010, 959, 888, 862, 846, 828, 813, 764, 740, 701, 665, 637, 628, 605, 541, 530, 506, 494, 440 cm^{-1} .

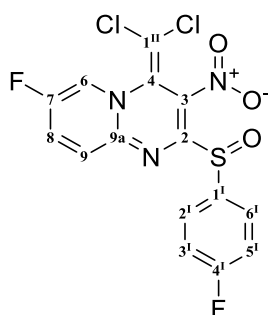
MS (DEP, 70 eV): m/z (%) = 230 (10), 195 (25), 159 (40) $[\text{C}_6\text{H}_4\text{SOCl}]^+$, 143 (20), 111 (30).

ESI-MS (30 eV): m/z (%) = 456 (15) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 893 (5) $[2\text{M} + \text{Na}]^+$.

HR-MS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}_3\text{FS}$: ber. 455.9155 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,

gef. 455.9153.

4.10.5 Synthese von 4-(Dichlormethylen)-7-fluor-2-((4-fluorphenyl)sulfinyl)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (138e)



Zu einer Lösung aus **136e** (0.499 g, 1.241 mmol) in DCM (16 mL) wird bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ *m*-CPBA (0.336 g, 1.365 mmol, 70%) innerhalb von 15 min gegeben. Nach 4 h wird 20 mL wässrige ges. NaHCO_3 -Lsg. hinzugegeben und für 15 min gerührt. Die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase wird mit DCM (2 x 15 mL) gewaschen. Danach werden die vereinigten org. Phasen mit Wasser (4 x 10 mL) neutral gewaschen. Das Produkt wird auf 0.4 g Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch (35 g Kieselgel, 1:1 PE:EE, 0:1 PE:EE) gereinigt. 0.059 g 0.147 mmol des Eduktes werden zurückgewonnen.

Ausbeute: 0.298 g (0.712 mmol, 57%, 65% nach Umsatz), roter Feststoff.

Smp.: $140\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, , $\text{DMSO}-d_6$): δ = 9.24 (dd, $J_{\text{H,F}} = 4.4\text{ Hz}$, $J_{\text{H,H}} = 2.8\text{ Hz}$, 1H, 6), 8.33 (ddd, $J_{\text{H,H}} = 9.9, 2.8\text{ Hz}$, $J_{\text{H,F}} = 7.2\text{ Hz}$, 1H, 8), 7.89 – 7.86 (m, 3H, 9, 2¹, 6¹), 7.37 (dd, $J_{\text{H,H}} = 9.9\text{ Hz}$, $J_{\text{H,F}} = 5.3\text{ Hz}$, 2H, 3¹, 5¹) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 167.5 (o, 1C, 2), 163.6 (o, d, $J_{\text{C,F}}$ = 249.2 Hz, 1C, 4^I), 154.4 (o, d, $J_{\text{C,F}}$ = 243.7 Hz, 1C, 7), 149.4 (o, 1C, 9a), 140.9 (o, 1C, 1^I), 133.5 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 22.6 Hz, 1C, 8), 129.1 (+, $J_{\text{C,F}}$ = 7.3 Hz, 2C, 2^I, 6^I), 126.2 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 41.5 HZ, 1C, 6), 125.0 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 8.2 Hz, 1C, 9), 124.4 (o, 1C, 4), 117.9 (o, 1C, 3), 116.4 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 22.5 Hz, 2C, 3^I, 5^I), 110.7 (o, 1C, 1^{II}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3586, 3074, 3034, 2925, 1641, 1608, 1587, 1549, 1494, 1457, 1440, 1412, 1372, 1329, 1299, 1268, 1238, 1197, 1161, 1121, 1107, 1083, 1062, 1018, 981, 958, 940, 891, 847, 830, 809, 766, 745, 738, 700, 667, 622, 603, 584, 549, 522 (-C-Cl), 492, 456, 438, 421, 407 cm^{-1} .

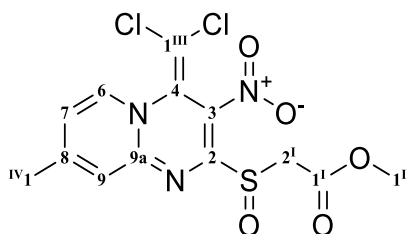
MS (DEP, 70 eV): m/z (%) = 419 (1) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 254 (5) $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_4\text{SOF}_2]^+$, 195 (5), 143 (100) $[\text{C}_6\text{H}_4\text{SOF}]^+$, 115 (30), 95 (80) $[\text{C}_6\text{H}_4\text{F}]^+$.

ESI-MS (30 eV): m/z (%) = 440 (30) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 859 (100) $[2\text{M} + \text{Na}]^+$.

HR-MS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}_2\text{F}_2\text{S}$: ber. 439.9451 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,

gef. 439.9452.

4.10.6 Synthese von Methyl-2-((4-(dichlormethylen)-8-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-yl)sulfinyl)acetat (138f)



Es wird 4-(4-Dichlormethylen)-8-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-yl)methylmercaptoacetat **136f** (1.00 g 2.66 mmol) in DCM (50 mL) gelöst und auf -5 °C gekühlt. Anschließend wird über einen Zeitraum von 15 min *m*-CPBA (0.721 g 2.92 mmol) hinzugegeben. Die Reaktion wird nach 2 h durch Zugabe von wässriger ges. Natriumhydrogencarbonatlösung abgebrochen und das Gemisch für 15 min gerührt. Nun wird die organische von der wässrigen Phase getrennt und die wässrige Phase je drei Mal mit 20 mL DCM gewaschen. Die organischen Phasen werden vereinigt und noch zwei Mal neutral mit 20 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und anschließend auf Kieselgel (1.0 g) einrotiert. Die Trennung der Produkte erfolgt mittels Säulenchromatographie, wobei ein Laufmittelverhältnis von EE:Aceton 2:1 verwendet wird.

Ausbeute: 0.556 g (1.418 mmol, 53%), oranger Feststoff. (EE:Aceton, 2:1, $R_f = 0.4$)

Smp.: 185 °C (Zers.).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.15$ (d, $J_{H,H} = 6.9$ Hz, 1H, 6), 7.58 (ddd, $J_{H,H} = 1.8, 0.8, 0.8$ Hz, 1H, 7), 7.11 (dd, $J_{H,H} = 6.9, 1.8$ Hz, 1H, 9), 4.05 (dd, $J = 126.1$ Hz, $J_{H,H} = 13.8$ Hz, 2H, 2^I), 3.78 (s, 3H, 1^{II}), 2.52 (d, $J_{H,H} = 0.9$ Hz, 3H, 1^{IV}) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.8$ (o, 1C, 2), 165.6 (o, 1C, 1^I), 155.4 (o, 1C, 8), 151.6 (o, 1C, 9a), 135.8 (+, 1C, 6), 124.1 (o, 1C, 4), 123.7 (+, 1C, 9), 119.7 (+, 1C, 7), 118.9 (o, 1C, 3), 112.9 (o, 1C, 1^{III}), 58.5 (-, 1C, 2^I), 53.2 (+, 1C, 1^{II}), 22.2 (+, 1C, 1^{IV}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3050, 2964, 1745, 1635, 1604, 1532, 1437, 1384, 1325, 1261, 1207, 1154, 1113, 1076, 1000, 965, 934, 897, 847, 794, 740, 702, 617, 586, 474, 437$ cm^{-1} .

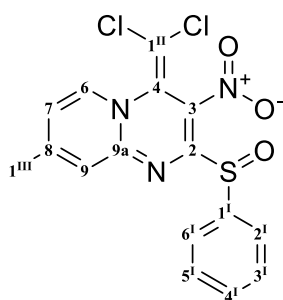
MS (DEP, 20 eV): m/z (%) = 291 (5), 254 (20), 191 (100), 173 (10), 92 (100).

ESI-MS (30 eV): m/z (%) = 414 (50) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 807 (100) $[2 \text{M} + \text{Na}]^+$.

HR-MS (ESI): $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: ber. 413.9689 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,

gef. 413.9682.

4.10.7 Synthese von 4-(Dichlormethylen)-8-methyl-3-nitro-2-(phenylsulfinyl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin (138g)



Zu einer Lösung aus **136g** (3.32 g, 8.73 mmol) in DCM (80 mL) wird bei -10 °C *m*-CPBA (2.405 g, 9.76 mmol) langsam innerhalb von 20 min gegeben. Nach 4.5 h wird wässrige ges. Natriumhydrogencarbonatlösung (60 mL) zugegeben und für 15 min gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Dichlormethan (2 x 20 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, mit Kieselgel (2 g) versetzt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wird

säulenchromatographisch (60 g Kieselgel, PE:EE, 3:1) aufgereinigt. Es konnte 1.23 g (3.23 mmol) Edukt zurückgewonnen werden.

Ausbeute: 1.88 g (4.74 mmol, 86%), (PE:EE, 3:1, $R_f = 0.21$), roter Feststoff.

Smp.: 155 °C (Zers.).

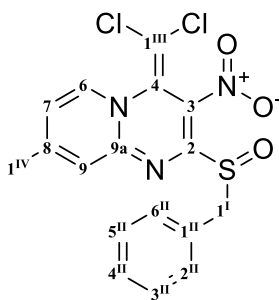
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.69$ (d, $J_{H,H} = 6.9$ Hz, 1H, 6), 7.85 – 7.76 (m, 2H, 6^I, 2^I), 7.69 – 7.63 (m, 1H, 9), 7.55 – 7.47 (m, 3H, 5^I, 4^I, 3^I), 7.39 (dd, $J_{H,H} = 6.9, 2.0$ Hz, 1H, 7), 2.52 (s, 3H, 1^{III}) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 168.2$ (o, 1C, 2), 156.7 (o, 1C, 8), 150.3 (o, 1C, 9a), 145.0 (o, 1C, 1^I), 137.4 (+, 1C, 6), 131.3 (+, 1C, 4^I), 129.3 (+, 2C, 5^I, 3^I), 126.3 (+, 2C, 6^I, 2^I), 124.8 (o, 1C, 4), 122.4 (+, 1C, 9), 120.4 (+, 1C, 7), 117.0 (o, 1C, 3), 111.3 (o, 1C, 1^{II}), 21.3 (+, 1C, 1^{III}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3071, 1904, 1734, 1634, 1596, 1532, 1485, 1464, 1433, 1369, 1320, 1287, 1270, 1208, 1167, 1149, 1113, 1089, 1052, 996, 964, 923, 876, 800, 790, 750, 733, 690, 661, 632, 621, 590, 540, 494, 478, 465, 438, 422$ cm⁻¹.

HR-MS (ESI): C₁₆H₁₁Cl₂N₃O₃S: ber. 417.9790 für [M + Na]⁺,
gef. 417.9788.

4.10.8 Synthese von 2-(Benzylsulfinyl)-4-(dichlormethylen)-8-methyl-3-nitro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin (138h)



Zu einer Lösung aus 2-(Benzylthio)-4-(dichlormethylen)-8-methyl-3-nitro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin **136h** (1.25 g, 3.17 mmol) in DCM (60 mL) wird bei -5 °C *m*-CPBA (0.860 g, 3.49 mmol) innerhalb von 15 min gegeben. Die Lösung wird 3 h gerührt. Nach vollendeter Reaktion wird 40 mL wässrige ges. NaHCO₃-Lsg. hinzugegeben und für 15 min gerührt. Die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 20 mL) gewaschen. Danach werden die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (2 x 30 mL)

neutral gewaschen und anschließend über Na₂SO₄ getrocknet. Es wird an Kieselgel (1 g) adsorbiert und über 15 g Kieselgel zunächst mit reinem Ethylacetat und anschließend mit einem Laufmittelgemisch (2:1 EE:Aceton) säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.789 g (1.923 mmol, 61%), (EE:Aceton, 2:1, R_f = 0.21), oranger Feststoff.

Smp.: 181 °C (Zers.).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.08 (d, *J*_{H,H} = 6.9 Hz, 1H, 6), 7.44 (s, 1H, 9), 7.41 – 7.36 (m, 2H, 5^{II}, 3^{II}), 7.33 – 7.24 (m, 3H, 6^{II}, 4^{II}, 2^{II}), 7.04 (dd, *J*_{H,H} = 6.9 Hz, 1.9, 1H, 7), 4.34 (dd, *J*_{H,H} = 89.4, 12.5 Hz, 2H, 1^I), 2.47 (s, 3H, 1^{IV}) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 168.4 (o, 1C, 2), 155.0 (o, 1C, 8), 151.2 (o, 1C, 9a), 135.5 (+, 1C, 6), 131.2 (o, 1C, 1^{II}), 130.5 (+, 2C, 5^{II}, 3^{II}), 128.7 (+, 2C, 6^{II}, 2^{II}), 128.4 (+, 1C, 4^{II}), 124.3 (o, 1C, 4), 123.6 (+, 1C, 9), 119.4 (+, 1C, 7), 118.4 (o, 1C, 3), 113.3 (o, 1C, 1^{III}), 61.5 (-, 1C, 1^I), 22.1 (+, 1C, 1^{IV}) ppm.

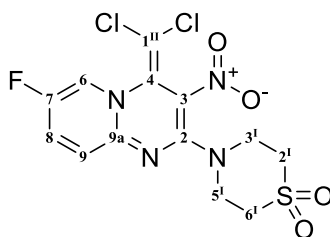
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3085, 3031, 2920, 1731, 1629, 1601, 1533, 1468, 1423, 1372, 1321, 1269, 1203, 1148, 1078, 998, 933, 878, 826, 792, 749, 692, 593, 470, 425 cm⁻¹.

ESI-MS (30 eV): *m/z* (%) = 293 (100), 432 (15) [M + Na]⁺, 843 (45) [2M + Na]⁺.

HR-MS (ESI): C₁₇H₁₃N₃O₃Cl₂S: ber. 431.9947 für [M + Na]⁺,

gef. 431.9953.

4.10.9 Synthese von 4-(4-(Dichlormethylen)-7-fluor-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-yl)thiomorpholin-1,1-dioxid (138i)



Zu einer Suspension aus **124b** (0.550 g, 1.458 mmol) in DCM (30 mL) wird bei -10 °C *m*-CPBA (0.503 g, 2.041 mmol, 70%) gegeben und für 3 h gerührt. Anschließend wird noch 1 h bei R_t. gerührt. Nach beendeter Reaktion wird 20 mL ges. NaHCO₃-Lsg. hinzugegeben und für 15 min gerührt. Die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase wird mit DCM (2 x 15 mL) gewaschen. Danach werden die vereinigten org. Phasen mit Wasser (4 x 10 mL) neutral gewaschen. Das Produkt wird auf 0.5 g Kieselgel aufgetragen und

säulenchromatographisch (35 g Kieselgel, 0:1 Aceton:EE, 1:1 Aceton:EE) gereinigt. 0.255 g (0.676 mmol) des Eduktes werden zurückgewonnen.

Ausbeute: 0.248 g (0.631 mmol, 43%, 81% nach Umsatz), gelber Feststoff.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9.09 (ddd, $J_{H,F}$ = 4.5 Hz, $J_{H,H}$ = 2.8, 0.6 Hz, 1H, 6), 8.14 (ddd, $J_{H,H}$ = 9.9, 2.8 Hz, $J_{H,F}$ = 7.4 Hz, 1H, 8), 7.44 (ddd, $J_{H,H}$ = 9.9, 0.6 Hz, $J_{H,F}$ = 5.4 Hz, 1H, 9), 4.28 – 3.82 (brm, 4H, 5', 3'), 3.51 – 3.29 (brm, 4H, 6', 2') ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3078, 1684, 1652, 1553, 1489, 1397, 1347, 1307, 1214, 1124, 1039, 970, 945, 900, 863, 813, 766, 753, 741, 702, 631, 599, 577, 541, 506, 464, 439 cm^{-1} .

MS (DEP, 70 eV): m/z (%) = 218 (10), 189 (15), 137 (20), 96 (100).

ESI-MS (10 eV): m/z (%) = 392 (20) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

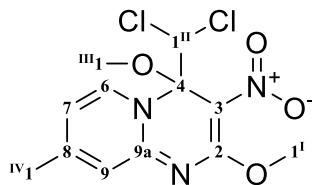
HR-MS (ESI): $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_4\text{Cl}_2\text{FS}$: ber. 430.9754 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,

gef. 430.9740.

Smp.: 165 °C (Zers.).

4.11 Synthesen zu Kapitel 3.10

4.11.1 Synthese von 4-(Dichlormethyl)-2,4-dimethoxy-8-methyl-3-nitro-4H-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (140a) (MTM086)



Es werden 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-8-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**52**) (3.000 g, 7.71 mmol) in Methanol (60 mL) suspendiert und Natriumcyanid (0.759 g, 15.42 mmol) versetzt. Die Lösung wird 14 h unter Rückfluss gerührt. Die Lösung wird eingengt und mit Wasser (50 mL) und konz. Salsäure (5 mL) versetzt. Nach 1 h rühren bei Rt. wird ein brauner Feststoff über eine Glasfilterfritte abgesaugt. Der Feststoff wird mit Methanol (4 x 5 mL) gewaschen. Der Feststoff wird in Dichlormethan gelöst und auf Kieselgel aufgezogen. Es wird säulenchromatographisch gereinigt. (20 g Kieselgel, PE:EE, 1:1)

Ausbeute: 1.417 g (4.241 mmol, 55%), ($R_f = 0.4$, PE:EE, 1:1), oranger Feststoff.

Smp.: 165 °C (Zers.).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.44 (d, $J_{H,H} = 7.1$ Hz, 1H, 6), 7.17 – 7.12 (m, 1H, 9), 7.11 (dd, $J_{H,H} = 7.1, 2.0$ Hz, 1H, 7), 7.01 (s, 1H, 1^{II}), 3.91 (s, 3H, 1^I), 3.25 (s, 3H, 1^{III}), 2.45 – 2.33 (m, 3H, 1^{IV}) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 163.3 (o, 1C, 2), 156.5 (o, 1C, 9a), 152.1 (o, 8), 133.7 (+, 1C, 6), 122.0 (+, 1C, 9), 118.0 (+, 1C, 7), 99.5 (o, 1C, 3), 96.1 (o, 1C, 4), 73.9 (+, 1C, 1^{II}), 54.2 (+, 1C, 1^I), 52.3 (+, 1C, 1^{III}), 20.9 (+, 1C, 1^{IV}) ppm.

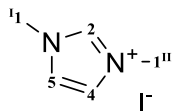
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3011, 2941, 2839, 1644, 1562, 1488, 1445, 1415, 1377, 1336, 1294, 1263, 1222, 1185, 1133, 1110, 1055, 1003, 867, 813, 792, 771, 745, 721, 631, 474, 407 cm^{-1} .

MS (DEP, 20 eV): m/z (%) = 250 (100), 203 (40), 174 (25), 134 (20), 92 (50).

ESI-MS (30 eV): m/z (%) = 356 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 691 (60) $[2 \text{ M} + \text{Na}]^+$.

HR-MS (ESI): $C_{12}H_{13}Cl_2N_3O_4$: ber. 356.0180 für $[M + Na]^+$,
gef. 356.0180.

4.11.2 Synthese von 1,3-Dimethylimidazoliumiodid (141)^[189]



Ein Stickstoffkolben wird im Vakuum auf $>100\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Rt. wird der Kolben mit Stickstoff geflutet und drei Mal evakuiert. Es wird 1-Methyl-1*H*-imidazol (1.942 mL, 24.36 mmol) und tr. THF (16 mL) vorgelegt und mit Methyljodid (3.05 mL, 48.7 mmol) versetzt. Es wird für 3 h bei Rt. gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird über eine Glasfilterfritte abgesaut und mit Diethylether (5 x 10 mL) gewaschen. Der Feststoff wird aus Isopropanol umkristallisiert und im Vakuum getrocknet. Der Feststoff wird unter Stickstoffatmosphäre bei $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ im Dunkeln gelagert.

Ausbeute: 4.636 g (20.69 mmol, 85%), farbloser Feststoff.

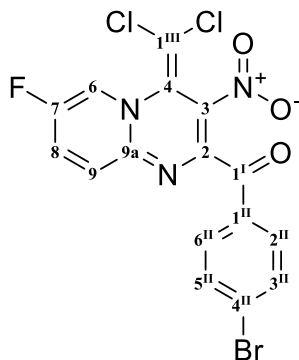
Smp.: $95\text{ }^{\circ}\text{C}$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.05$ (dt, $J_{H,H} = 1.7, 0.8$ Hz, 1H, 2), 7.69 (d, $J_{H,H} = 1.7$ Hz, 2H, 5, 4), 3.85 (d, $J_{H,H} = 0.8$, 6H, 1^I, 1^{II}) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 137.0$ (+, 1C, 2), 123.4 (+, 2C, 5, 4), 35.7 (+, 2C, 1^I, 1^{II}) ppm.

MS (DEP, 70 eV): m/z (%) = 97 (100) $[M]^+$.

4.11.3 Synthese von (4-Bromphenyl)(4-(dichlormethylen)-7-fluor-3-nitro-4*H*-pyrido-[1,2-*a*]pyrimidin-2-yl)methanon (143a)



Ein Stickstoffkolben mit Rührstab wird unter Vakuum auf $>100\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Rt. wird der Kolben mit Stickstoff gespült und 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-7-fluor-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**57**) (0.526 g, 1.337 mmol), 4-Brombenzaldehyd (0.297 g, 1.604 mmol) und 1,3-Dimethylimidazoliumiodid (0.150 g, 0.669 mmol) vorgelegt. Der Kolben wird drei Mal evakuiert und anschließend tr. DMF (16 mL) hinzugegeben. Die Lösung wird mit einem Eisbad gekühlt und unter Rühren langsam Natriumhydrid (0.070 g, 1.738 mmol, 60% in Paraffinöl) dazugegeben. Es wird für 8 h bei Rt. gerührt. Nach Beenden der Reaktion wird Wasser (100 mL) hinzugegeben und mit DCM (5 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert, mit 0.5 g Kieselgel versetzt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wird mit 30 g Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt. (PE:EE, 5:1)

Ausbeute: 0.092 g (0.200 mmol, 15%), (PE:EE, 3:1, $R_f = 0.55$), roter Feststoff.

Smp.: $151\text{ }^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 9.22$ (dd, $J_{\text{H,F}} = 4.5\text{ Hz}$, $J_{\text{H,H}} = 2.8\text{ Hz}$, 1H, 6), 8.25 (ddd, $J_{\text{H,F}} = 7.2\text{ Hz}$, $J_{\text{H,H}} = 9.8, 2.8\text{ Hz}$, 1H, 8), 7.87 – 7.81 (m, 2H, 6^{II}, 2^{II}), 7.78 – 7.70 (m, 2H, 5^{II}, 3^{II}), 7.65 (dd, $J_{\text{H,F}} = 5.4\text{ Hz}$, $J_{\text{H,H}} = 9.8\text{ Hz}$, 1H, 9) ppm.

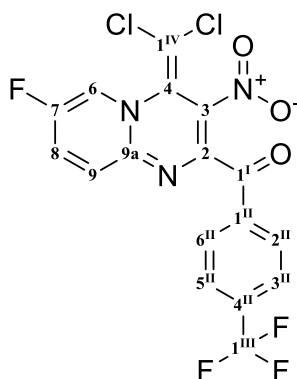
^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 189.1$ (o, s, 1C, 1^I), 157.2 (o, s, 1C, 2), 153.8 (o, d, $J_{\text{C,F}} = 242.2\text{ Hz}$, 7), 150.1 (o, s, 1C, 9a), 132.9 (+, d, $J_{\text{C,F}} = 22.9\text{ Hz}$, 1C, 8), 132.9, (o, 1C, 1^{II}), 132.1 (+, s, 2C, 6^{II}, 2^{II}), 131.0 (+, s, 2C, 5^{II}, 3^{II}), 128.5 (o, s, 1C, 4^{II}), 125.8 (+, d, $J_{\text{C,F}} = 41.2\text{ Hz}$, 1C, 6), 124.7 (+, d, $J_{\text{C,F}} = 8.3\text{ Hz}$, 1C, 9), 124.5 (o, s, 1C, 4), 116.6 (o, s, 1C, 3), 113.7 (o, s, 1C, 1^{III}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3340, 3070, 2921, 2851, 1692, 1583, 1506, 1429, 1323, 1299, 1200, 1117, 999, 848, 822, 772, 740, 666, 620, 587, 515, 426, \text{cm}^{-1}$.

HR-MS (ESI): $\text{C}_{16}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_3\text{BrCl}_2\text{F}$: ber. 481.8909 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,

gef. 481.8893.

4.11.4 Synthese von (4-(Dichlormethylen)-7-fluor-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-yl)(4-(trifluormethyl)phenyl)methanon (143b)



Es wird ein Stickstoffkolben mit Rührstab unter Vakuum auf $>100\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Rt. wird der Kolben mit Stickstoff gespült und 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-7-fluor-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**57**) (0.526 g, 1.337 mmol), 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd (0.279 g, 1.604 mmol) und 1,3-Dimethylimidazoliumiodid (0.150 g, 0.669 mmol) vorgelegt. Der Kolben wird drei Mal evakuiert. Nach der Zugabe von tr. DMF (16 mL) wird mit einem Eisbad gekühlt und unter Rühren Natriumhydrid (0.070 g, 1.738 mmol, 60% in Paraffinöl) zugegeben. Es wird 12 h bei Rt. gerührt. Nach Beenden der Reaktion wird Wasser (400 mL) hinzugegeben und mit DCM (5 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, mit 0.5 g Kieselgel versetzt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wird mit 30 g Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt. (PE:EE, 4:1)

Ausbeute: 0.113 g (0.252 mmol, 19%), (PE:EE, 3:1, $R_f = 0.26$), roter Feststoff.

Smp.: $195\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Zers.).

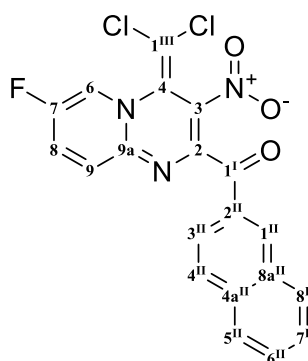
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.30 - 9.17$ (m, 1H, 6), 8.27 (ddd, $J_{H,H} = 9.8, 2.8$ Hz, $J_{H,F} = 7.3$ Hz, 1H, 8), 8.14 (d, $J_{H,H} = 8.1$ Hz, 2H, 6^{II}, 2^{II}), 7.90 (d, $J_{H,H} = 8.1$ Hz, 2H, 5^{II}, 3^{II}), 7.67 (dd, $J_{H,H} = 9.8$ Hz, $J_{H,F} = 5.4$ Hz, 1H, 9) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 189.1$ (o, 1C, 1^I), 157.1 (o, 1C, 2), 154.0 (o, d, $J_{C,F} = 242.6$ Hz, 1C, 7), 150.2 (o, 1C, 9a), 136.9 (o, 1C, 1^{II}), 133.3 (o, q, $J_{C,F} = 31.9$ Hz, 1C, 4^{II}), 133.0 (+, d, $J_{C,F} = 22.8$ Hz, 1C, 8), 129.8 (+, 2C, 6^{II}, 2^{II}), 126.2 – 125.7 (+, m, 3C, 6, 5^{II}, 3^{II}), 124.7 (+, d, $J_{C,F} = 8.2$ Hz, 1C, 9), 124.4 (o, 1C, 4), 123.6 (o, q, $J_{C,F} = 273.2$ Hz, 1C, 1^{III}), 116.9 (o, 1C, 3), 113.6 (o, 1C, 1^{IV}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3075, 2924, 2854, 1697, 1650, 1617, 1553, 1506, 1431, 1410, 1389, 1321, 1300, 1204, 1172, 1118, 1070, 1015, 999, 960, 920, 848, 822, 778, 748, 732, 692, 665, 621, 593, 516, 477, 437, 405 cm^{-1} .

HR-MS (ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_3$: ber. 469.9693 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,
gef. 469.9694.

4.11.5 Synthese von (4-(Dichlormethylen)-7-fluor-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-yl)(naphthalin-2-yl)methanon (143c)



Es wird ein Stickstoffkolben mit Rührstab unter Vakuum auf $>100\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Rt. wird der Kolben mit Stickstoff gespült und 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-7-fluor-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**57**) (0.526 g, 1.337 mmol), 2-Naphthylaldehyd (0.251 g, 1.604 mmol) und 1,3-Dimethylimidazoliumiodid (0.150 g, 0.669 mmol) vorgelegt. Der Kolben wird drei Mal evakuiert. Nach der Zugabe von tr. DMF (16 mL) wird mit einem Eisbad gekühlt und unter Rühren Natriumhydrid (0.070 g, 1.738 mmol, 60% in Paraffinöl) zugegeben. Es wird 4 h bei Rt. gerührt. Nach Beenden der Reaktion wird Wasser (400 mL) hinzugegeben und mit DCM (5 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, mit 0.5 g Kieselgel versetzt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wird mit 30 g Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt. (PE:EE, 4:1)

Ausbeute: 0.113 g (0.263 mmol, 20%), (PE:EE, 1:1, R_f = 0.55), roter Feststoff.

Smp.: $174\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 9.26 (dd, $J_{\text{H,F}}$ = 4.5 Hz, $J_{\text{H,H}}$ = 2.8 Hz, 1H, 6), 8.64 – 8.45 (m, 1H, 1^{II}), 8.26 (ddd, $J_{\text{H,F}}$ = 9.9 Hz, $J_{\text{H,H}}$ = 7.2, 2.8 Hz, 1H, 8), 8.13 – 8.04 (m, 2H, 4^{II}, 8^{II}), 8.04 – 7.97 (m, 2H, 3^{II}, 5^{II}), 7.76 – 7.65 (m, 2H, 9, 6^{II}), 7.61 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.2, 6.8, 1.3 Hz, 1H, 7^{II}) ppm.

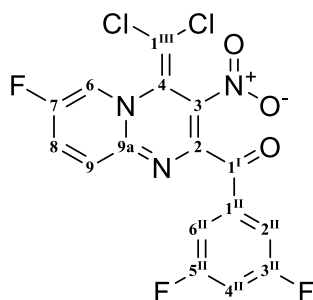
^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 190.0 (o, 1C, 1^I), 157.7 (o, 1C, 2), 153.8 (o, d, $J_{C,F}$ = 242.4 Hz, 1C, 7), 150.1 (o, 1C, 9a), 135.5 (o, 1C, 4a^{II}), 132.9 (+, d, $J_{C,F}$ = 22.9 Hz, 1C, 8), 132.1 (o, 1C, 2^{II}), 131.7 (+, 1C, 1^{II}), 131.3 (o, 1C, 8a^{II}), 129.6 (+, 1C, 8^{II}), 129.2 (+, 1C, 6^{II}), 128.7 (+, 1C, 4^{II}), 127.8 (+, 1C, 5^{II}), 127.1 (+, 1C, 7^{II}), 125.7 (+, d, $J_{C,F}$ = 41.2 Hz, 1C, 6), 124.7 (+, d, $J_{C,F}$ = 8.2 Hz, 1C, 9), 124.6 (o, 1C, 4), 123.6 (+, 1C, 3^{II}), 116.4 (o, 1C, 3), 113.8 (o, 1C, 1^{III}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3060, 2959, 2924, 1688, 1623, 1595, 1551, 1504, 1440, 1390, 1321, 1298, 1203, 1118, 1003, 961, 948, 926, 915, 823, 779, 730, 678, 624, 573, 477, 435, 410 cm^{-1} .

HR-MS (ESI): $\text{C}_{20}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_3$: ber. 451.9976 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,

gef. 451.9985.

4.11.6 Synthese von (4-(Dichlormethylen)-7-fluor-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-yl)(3,5-difluorphenyl)methanon (143d)



Es wird ein Stickstoffkolben mit Rührstab unter Vakuum auf $>100\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Rt. wird der Kolben mit Stickstoff gespült und 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-7-fluor-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**57**) (0.526 g, 1.337 mmol), 3,4-Difluorbenzaldehyd (0.228 g, 1.604 mmol) und 1,3-Dimethylimidazoliumiodid (0.150 g, 0.669 mmol) vorgelegt. Der Kolben wird drei Mal evakuiert. Nach der Zugabe von tr. DMF (16 mL) wird mit einem Eisbad gekühlt und unter Rühren Natriumhydrid (0.070 g, 1.738 mmol, 60% in Paraffinöl) zugegeben. Es wird für 10 h bei Rt. gerührt. Nach Beenden der Reaktion wird Wasser (400 mL) hinzugegeben und mit DCM (5 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, mit 0.5 g Kieselgel versetzt, und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es wird mit 30 g Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt. (PE:EE, 4:1)

Ausbeute: 0.121 g (0.291 mmol, 22%), (PE:EE, 3:1, R_f = 0.24), roter Feststoff.

Smp.: 161 $^{\circ}\text{C}$. (Zers.)

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ = 9.25 (dd, $J_{\text{H,F}} = 4.3$ Hz, $J_{\text{H,H}} = 2.8$ Hz, 1H, 6), 8.26 (ddd, $J_{\text{H,H}} = 9.9$, 2.8 Hz, $J_{\text{H,F}} = 7.2$ Hz, 1H, 8), 7.71 – 7.65 (m, 3H, 9, 6^{II}, 2^{II}), 7.63 (ddd, $J = 9.0$, 2.4 Hz, 1H, 4^{II}) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 187.6 (s, 1^I), 162.7 (o, d, $J_{\text{C,F}} = 248.8$ Hz, 1C, 3^{II}), 162.6 (o, d, $J_{\text{C,F}} = 248.9$ Hz, 1C, 5^{II}), 156.8 (o, 1C, 2), 154.0 (o, d, $J_{\text{C,F}} = 242.6$ Hz, 1C, 7), 150.2 (o, 1C, 9a), 136.9 (o, t, $J_{\text{C,F}} = 8.2$ Hz, 1C, 1^{II}), 132.9 (+, d, $J_{\text{C,F}} = 22.7$ Hz, 1C, 8), 126.1 (+, d, $J_{\text{C,F}} = 41.2$ Hz, 1C, 6), 124.8 (+, d, $J_{\text{C,F}} = 8.2$ Hz, 1C, 9), 124.5 (o, 1C, 4), 116.8 (o, 1C, 3), 113.3 (o, 1C, 1^{III}), 112.6 – 111.5 (+, m, 2C, 6^{II}, 2^{II}), 109.7 (+, t, $J_{\text{C,F}} = 26.1$ Hz, 1C, 4^{II}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3080, 2956, 2917, 2851, 2789, 2761, 2709, 2672, 1697, 1654, 1617, 1592, 1550, 1509, 1436, 1387, 1320, 1293, 1206, 1166, 1117, 1142, 983, 897, 845, 824, 776, 738, 677, 623, 593, 539, 514, 471, 426, 407 cm^{-1} .

HR-MS (ESI): $\text{C}_{16}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$: ber. 437.9631 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,

gef. 437.9633.

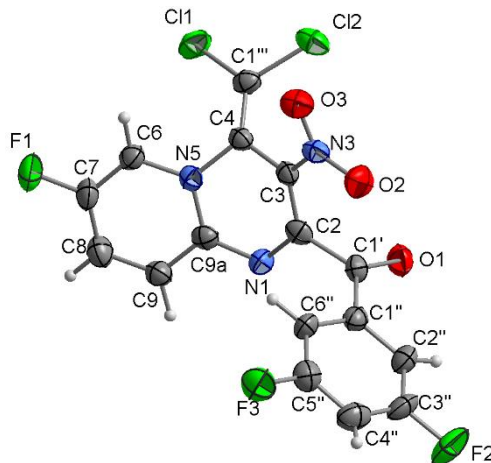


Abbildung 32: Kristallstruktur von (4-(Dichlormethylen)-7-fluor-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-yl)(3,5-difluorphenyl)methanon (**143d**).

Summenformel	$\text{C}_{16}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$
Molekulargewicht / [g/mol]	416.14
Kristallsystem	triklin
Raumgruppe / Z	$P\bar{1}$ (Nr. 2) / 2
a [Å]	9.327(3)

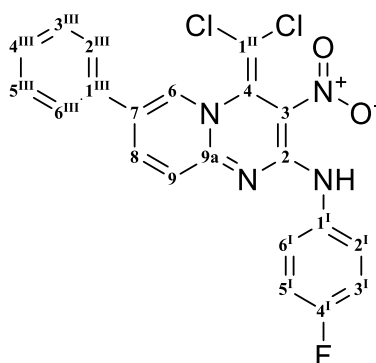
b [Å]	9.541(4)
c [Å]	9.887(3)
α [°]	89.37(3)
β [°]	80.69(3)
γ [°]	72.88(3)
V [Å ³]	829.1(5)
D_{calc} [g/cm ³]	1.667
λ (MoK α) [Å]	0.71069
μ (MoK α) [mm ⁻¹]	0.447
$F(000)$	416
T [K]	223(2)
$\Theta_{min,max}$ [°]	2.24 – 25.03
$h_{min}, h_{max}, k_{min}, k_{max}, l_{min}, l_{max},$	-11, 11, -10, 11, -11, 11
Gemessene Reflexe	13315
Symmetrieunabhängige Reflexe	2920
Daten / Parameter	2920 / 268
$R1$ / $wR2$ -Werte [$I > 2\sigma(I)$]	0.0659 / 0.1307
$R1$ / $wR2$ -Werte [alle Daten]	0.1227 / 0.1520
GooF (F^2)	1,041
$\Delta\rho_{fin}$ (max / min) [e Å ⁻³]	-0.402 / 0.354

Allgemeine Versuchsvorschrift zu Suzuki-Kupplungen

Ein Schlenkkolben mit Rührstab wird im Vakuum auf >100 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Rt. wird der Schlenkkolben mit Stickstoffgas geflutet und unter Gegenstrom das Halogenedukt, die Base, das Palladiumsalz und die Boronsäure zugegeben. Es wird vier mal evakuiert. Nun wird tr. 1,4-Dioxan und entionisiertes Wasser zugegeben und die klare Lösung in flüssigen Stickstoff eingefroren (5 min). Nun wird der Kolben für 5 min unter Vakuum gesetzt. Der Hahn des Kolbens wird verschlossen und der Kolben aus dem flüssigen Stickstoffbad in ein Wasserbad bei Rt. getaucht und gewartet, bis alles geschmolzen ist. Nun wird dieser Freeze-Pump-Thaw-Vorgang für weitere 3 Mal wiederholt. Nach dem entgasen wird der Sauerstoffempfindliche Ligand unter Stickstoffatmosphäre zugegeben und die Lösung bei der angegebenen Temperatur für die angegebene Zeit gerührt. Nach Beenden der

Reaktion wird bei Rt. die Lösung mit Ethylacetat verdünnt und durch Celite auf einer Glasfritte filtriert. Die filtrierte Lösung wird mit Wasser extrahiert, die organische Phase im Anschluss über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und mit Kieselgel (0.5 g) versetzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Abschließend wird säulenchromatographisch aufgereinigt.

4.11.7 Synthese von 4-(Dichlormethylen)-*N*-(4-fluorphenyl)-3-nitro-7-phenyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidyl-2-amin (145a)



4-(Dichlormethylen)-*N*-(4-fluorphenyl)-7-iod-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidyl-2-amin (**111I**) (0.100 g, 0.203 mmol), Kaliumcarbonat (0.084 g, 0.608 mmol), Palladium(II)-acetat (2.3 mg, 0.010 mmol), Phenylboronsäure (0.049 g, 0.406 mmol), tr. Dioxan (6.4 mL), entionisiertes Wasser (0.5 mL), Xphos (0.009 g, 0.02 mmol), 85 °C, 1 d, Ethylacetat (100 mL), Wasser (4 x 20 mL), (20 g Kieselgel, PE:EE, 4:1).

Ausbeute: 0.072 g (0.162 mmol, 80%), gelber Feststoff.

Smp.: 165 °C (Zers.).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.24 (s, 1H, NH), 8.92 (d, $J_{H,H}$ = 2.2 Hz, 1H, 6), 8.32 (dd, $J_{H,H}$ = 9.2, 2.2 Hz, 1H, 8), 7.78 (m, 4H, 3^{III}, 5^{III}, 6^I, 2^I), 7.50 (t, $J_{H,H}$ = 7.7 Hz, 2H, 2^{III}, 6^{III}), 7.46 – 7.39 (m, 1H, 4^{III}), 7.36 (d, $J_{H,H}$ = 9.2 Hz, 1H, 9), 7.27 – 7.14 (m, 2H, 5^I, 3^I) ppm.

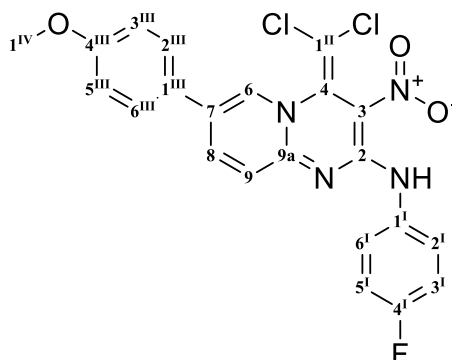
¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 159.2 (o, d, $J_{C,F}$ = 242.2 Hz, 1C, 4^I), 153.0 (o, 1C, 2), 150.5 (o, 1C, 9a), 140.5 (+, 1C, 8), 134.2 (+, 1C, 6), 134.0 (o, 1C, 1^{III}), 133.8 (o, d, $J_{C,F}$ = 2.6 Hz, 1C, 1^I), 129.2 (+, 2C, 2^{III}, 6^{III}), 128.6 (+, 1C, 4^{III}), 126.9 (o, 1C, 4), 126.6 (o, 1C, 7), 126.4 (+, 2C, 3^{III}, 5^{III}), 125.1 (+, d, $J_{C,F}$ = 8.2 Hz, 2C, 6^I, 2^I), 122.2 (+, 1C, 9), 117.2 (o, 1C, 3), 115.3 (+, d, $J_{C,F}$ = 22.4 Hz, 2C, 5^I, 3^I), 102.6 (o, 1C, 1^{II}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3084, 3061, 3037, 2956, 2926, 2853, 1710, 1693, 1639, 1607, 1568, 1537, 1470, 1419, 1367, 1302, 1253, 1214, 1184, 1143, 1080, 937, 921, 894, 886, 832, 795, 756, 691, 639, 550, 530, 502, 417 cm^{-1} .

HR-MS (ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_2$: ber. 465.0292 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,

gef. 465.0289.

4.11.8 Synthese von 4-(Dichlormethylene-*N*-(4-fluorphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidyl-2-amin (145b)



4-(Dichlormethylen)-*N*-(4-fluorphenyl)-7-iod-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidyl-2-amin (**111I**) (0.15 g, 0.304 mmol), Kaliumcarbonat (0.126 g, 0.913 mmol), Palladium(II)-acetat (3.5 mg, 0.015 mmol), (4-Methoxyphenyl)boronsäure (0.092 g, 0.608 mmol), tr. Dioxan (8.4 mL), entionisiertes Wasser (0.8 mL), Xphos (0.015 g, 0.03 mmol), 85 °C, 12 h, Ethylacetat (100 mL), Wasser (4 x 20 mL), (20 g Kieselgel, PE:EE, 4:1).

Ausbeute: 0.103 g (0.218 mmol, 72%), (PE:EE, 4:1, R_f = 0.24), gelber Feststoff.

Smp.: 185 °C (Zers.).

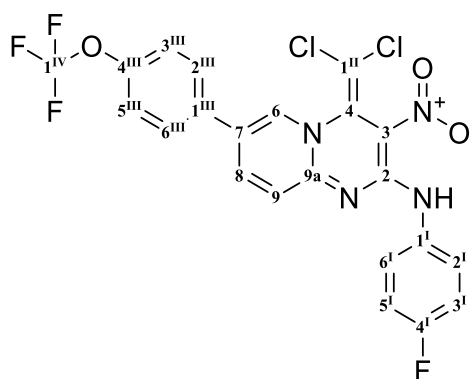
^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 11.22 (s, 1H, NH), 8.85 (dd, $J_{H,H}$ = 2.3, 0.7 Hz, 1H, 6), 8.30 (dd, $J_{H,H}$ = 9.2, 2.3 Hz, 1H, 8), 7.83 – 7.75 (m, 2H, 6^I, 2^I), 7.75 – 7.66 (m, 2H, 2^{III}, 6^{III}), 7.34 (dd, $J_{H,H}$ = 9.2, 0.7 Hz, 1H, 9), 7.28 – 7.13 (m, 2H, 5^I, 3^I), 7.09 – 6.97 (m, 2H, 3^{III}, 5^{III}), 3.81 (s, 3H, 1^{IV}) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 159.7 (o, 1C, 4^{III}), 159.2 (o, d, $J_{C,F}$ = 242.1 Hz, 1C, 4^I), 153.0 (o, 1C, 2), 150.1 (o, 1C, 9a), 140.3 (+, 1C, 8), 133.9 (o, d, $J_{C,F}$ = 2.6 Hz, 1C, 1^I), 133.4 (+, 1C, 6), 127.7 (+, 2C, 2^{III}, 6^{III}), 127.0 (o, 1C, 4), 126.6 (o, 1C, 7), 126.2 (o, 1C, 1^{III}), 125.0 (+, d, $J_{C,F}$ = 8.2 Hz, 2C, 6^I, 2^I), 122.2 (+, 1C, 9), 117.2 (o, 1C, 3), 115.4 (+, d, $J_{C,F}$ = 22.5 Hz, 2C, 5^I, 3^I), 114.7 (+, 2C, 3^{III}, 5^{III}), 102.6 (o, 1C, 1^{II}), 55.3 (o, 1C, 1^{IV}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3089, 3065, 3039, 3002, 2965, 2935, 2836, 2221, 2194, 2164, 1897, 1875, 1639, 1611, 1580, 1548, 1477, 1363, 1342, 1247, 1214, 1177, 1150, 1087, 1044, 1024, 979, 935, 894, 855, 819, 789, 749, 714, 603, 542, 505, 467, 416 cm^{-1} .

HR-MS (ESI): $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_3$: ber. 495.0396 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,
gef. 495.0397.

4.11.9 Synthese von 4-(Dichlormethylen)-*N*-(4-fluorphenyl)-3-nitro-7-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidyl-2-amin (145c)



4-(Dichlormethylen)-*N*-(4-fluorphenyl)-7-iod-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidyl-2-amin (**111i**) (0.15 g, 0.304 mmol), Kaliumcarbonat (0.126 g, 0.913 mmol), Palladium(II)-acetat (3.5 mg, 0.015 mmol), (4-(Trifluormethoxy)phenyl)boronsäure (0.125 g, 0.608 mmol), tr. Dioxan (8.4 mL), entionisiertes Wasser (0.8 mL), Xphos (0.015 g, 0.03 mmol), 85 °C, 9 h, Ethylacetat (100 mL), Wasser (4 x 20 mL), (20 g Kieselgel, PE:EE, 4:1).

Ausbeute: 0.101 g (0.192 mmol, 63%), (PE:EE, 4:1, R_f = 0.29), gelber Feststoff.

Smp.: 163 °C (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 11.24 (s, 1H, NH), 8.99 (dd, $J_{H,H}$ = 2.2, 0.7 Hz, 1H, 6), 8.33 (dd, $J_{H,H}$ = 9.3, 2.2 Hz, 1H, 8), 7.94 – 7.88 (m, 2H, 2^{III}, 6^{III}), 7.81 – 7.72 (m, 2H, 6^I, 2^I), 7.51 – 7.45 (m, 2H, 3^{III}, 5^{III}), 7.36 (dd, $J_{H,H}$ = 9.3, 0.7 Hz, 1H, 9), 7.26 – 7.17 (m, 2H, 5^I, 3^I) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 159.2 (o, d, $J_{C,F}$ = 242.2 Hz, 1C, 4^I), 153.0 (o, 1C, 2), 150.6 (o, 1C, 9a), 148.5 (o, 1C, 4^{III}), 140.3 (+, 1C, 8), 134.6 (+, 1C, 6), 133.8 (o, d, $J_{C,F}$ = 2.6 Hz, 1C, 1^I), 133.4 (o, 1C, 1^{III}), 128.5 (+, 2C, 2^{III}, 6^{III}), 126.8 (o, 1C, 4), 125.2 (+, 1C, 7), 125.1 (+, d, $J_{C,F}$ = 8.3 Hz, 2C, 6^I, 2^I), 122.3 (+, 1C, 9), 121.7 (+, 2C, 3^{III}, 5^{III}), 120.1 (o,

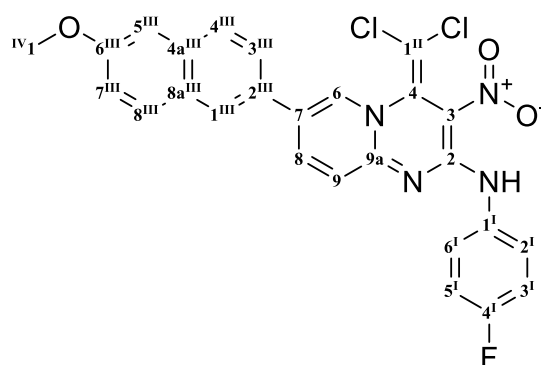
q, $J_{C,F} = 255.6$ Hz, 1C, 1^{IV}), 117.3 (o, 1C, 3), 115.3 (+, d, $J_{C,F} = 22.5$ Hz, 2C, 5^I, 3^I), 102.7 (o, 1C, 1^{II}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3094, 3063, 3051, 2922, 2854, 2173, 2014, 1639, 1608, 1572, 1471, 1367, 1340, 1249, 1147, 1084, 981, 938, 899, 832, 754, 742, 702, 667, 630, 618, 539, 505$ cm⁻¹.

HR-MS (ESI): C₂₂H₁₂Cl₂F₄N₄O₃: ber. 549.0115 für [M + Na]⁺,

gef. 549.0106.

4.11.10 Synthese von 4-(Dichlormethylen)-*N*-(4-fluorphenyl)-3-nitro-7-(6-methoxynaphthalin-2-yl)-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-amin (145d)



4-(Dichlormethylen)-*N*-(4-fluorphenyl)-7-iod-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidinyl-2-amin (**111I**) (0.15 g, 0.304 mmol), Kaliumcarbonat (0.126 g, 0.913 mmol), Palladium(II)-acetat (3.5 mg, 0.015 mmol), (6-Methoxynaphthalin-2-yl)boronsäure (0.123 g, 0.608 mmol), tr. Dioxan (8.4 mL), entionisiertes Wasser (0.8 mL), Xphos (0.015 g, 0.03 mmol), 90 °C, 1 d, Ethylacetat (100 mL), Wasser (4 x 20 mL), (20 g Kieselgel, PE:EE, 4:1).

Ausbeute: 0.117 g (0.224 mmol, 74%), (PE:EE, 4:1, $R_f = 0.32$), gelber Feststoff.

Smp.: 191 °C (Zers.).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 11.25$ (s, 1H, NH), 9.03 (dd, $J_{H,H} = 2.2, 0.7$ Hz, 1H, 6), 8.47 (dd, $J_{H,H} = 9.3, 2.2$ Hz, 1H, 8), 8.36 – 8.25 (m, 1H, 1^{III}), 7.95 – 7.92 (m, 1H, 4^{III}), 7.91 – 7.88 (m, 2H, 3^{III}, 8^{III}), 7.82 – 7.78 (m, 2H, 6^I, 2^I), 7.40 (dd, $J_{H,H} = 9.2, 0.6$ Hz, 1H, 9), 7.38 (d, $J_{H,H} = 2.6$ Hz, 1H, 5^{III}), 7.26 – 7.21 (m, 3H, 5^I, 3^I, 7^{III}), 3.90 (s, 1H, 1^{IV}) ppm.

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 159.2$ (o, d, $J_{C,F} = 242.2$ Hz, 1C, 4^I), 157.9 (o, 1C, 6^{III}), 153.0 (o, 1C, 2), 150.3 (o, 1C, 9a), 140.4 (+, 1C, 8), 134.1 (+, 1C, 6), 133.9 (o, d, $J_{C,F} = 2.7$ Hz, 1C, 1^I), 129.8 (+, 1C, 8^{III}), 128.9 (o, 1C, 2^{III}), 128.6 (o, 1C, 8a^{III}), 127.7 (+, 1C, 4^{III}), 127.0 (o, 1C, 4), 126.7 (o, 2C, 7, 4a^{III}), 125.2 (+, 1C, 1^{III}), 125.0 (+, d, $J_{C,F} = 8.1$ Hz, 2C,

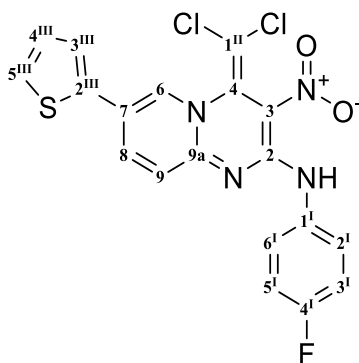
$6^{\text{I}}, 2^{\text{I}}$, 124.4 (+, 1C, 3^{III}), 122.3 (+, 1C, 9), 119.4 (+, 1C, 7^{III}), 117.2 (o, 1C, 3), 115.3 (+, d, $J_{\text{C,F}} = 22.5$ Hz, 2C, $5^{\text{I}}, 3^{\text{I}}$), 105.8 (+, 1C, 5^{III}), 102.6 (o, 1C, 1^{II}), 55.3 (+, 1C, 1^{IV}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2921, 2851, 1711, 1626, 1608, 1576, 1541, 1463, 1360, 1310, 1243, 1210, 1187, 1126, 1084, 1020, 921, 831, 813, 751, 706, 670, 659, 620, 543, 504, 475, 429, 414$ cm^{-1} .

HR-MS (ESI): $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_3$: ber. 545.0554 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,

gef. 545.0547.

4.11.11 Synthese von 4-(Dichlormethylen)-*N*-(4-fluorphenyl)-3-nitro-7-(thien-2-yl)-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidyl-2-amin (145e)



4-(Dichlormethylen)-*N*-(4-fluorphenyl)-7-iod-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidyl-2-amin (**111I**) (0.15 g, 0.304 mmol), Kaliumcarbonat (0.126 g, 0.913 mmol), Palladium(II)-acetat (3.5 mg, 0.015 mmol), Thien-2-ylboronsäure (0.078 g, 0.608 mmol), tr. Dioxan (8.4 mL), entionisiertes Wasser (0.8 mL), Xphos (0.015 g, 0.03 mmol), 85 °C, 2 d, Ethylacetat (100 mL), Wasser (4 x 20 mL), (20 g Kieselgel, PE:EE, 4:1).

Ausbeute: 0.088 g (0.196 mmol, 64%), (PE:EE, 4:1, $R_f = 0.32$), gelber Feststoff.

Smp.: 148 °C (Zers.).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 11.23$ (s, 1H, NH), 8.90 (dd, $J_{\text{H,H}} = 2.3, 0.7$ Hz, 1H, 6), 8.19 (dd, $J_{\text{H,H}} = 9.3, 2.3$ Hz, 1H, 8), 7.80 – 7.72 (m, 2H, $6^{\text{I}}, 2^{\text{I}}$), 7.69 (dd, $J_{\text{H,H}} = 3.6, 1.2$ Hz, 1H, 5^{III}), 7.65 (dd, $J_{\text{H,H}} = 5.1, 1.2$ Hz, 1H, 3^{III}), 7.30 (dd, $J_{\text{H,H}} = 9.3, 0.7$ Hz, 1H, 9), 7.25 – 7.14 (m, 3H, $5^{\text{I}}, 3^{\text{I}}, 4^{\text{III}}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 159.2$ (o, d, $J_{\text{C,F}} = 242.4$ Hz, 1C, 4^{I}), 152.9 (o, 1C, 2), 150.2 (o, 1C, 9a), 139.3 (+, 1C, 8), 136.7 (o, 1C, 2^{III}), 133.8 (o, d, $J_{\text{C,F}} = 2.8$ Hz, 1C, 1^{I}), 132.5 (+, 1C, 6), 128.8 (+, 1C, 5^{III}), 127.1 (+, 1C, 4^{III}), 126.7 (o, 1C, 4), 125.5 (+, 1C, 3^{III}),

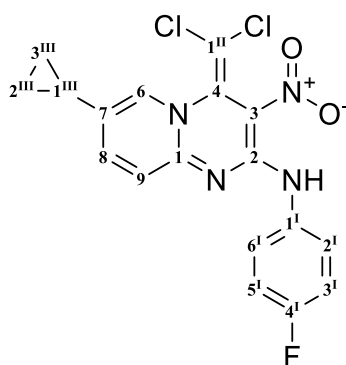
125.0 (+, d, $J_{C,F} = 8.1$ Hz, 2C, 6^I, 2^I), 122.5 (+, 1C, 9), 121.3 (o, 1C, 7), 117.2 (o, 1C, 3), 115.3 (+, d, $J_{C,F} = 22.4$ Hz, 2C, 5^I, 3^I), 102.7 (o, 1C, 1^{II}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3339, 1544, 1484, 1374, 1194, 1156, 1023, 999, 825, 761, 506$ cm⁻¹.

HR-MS (ESI): C₁₉H₁₁Cl₂FN₄O₃S: ber. 470.9856 für [M + Na]⁺,

gef. 470.9867.

4.11.12 Synthese von 7-Cyclopropyl-4-(dichlormethylen)-*N*-(4-fluorphenyl)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidyl-2-amin (145e)



4-(Dichlormethylen)-*N*-(4-fluorphenyl)-7-iod-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidyl-2-amin (**111I**) (0.15 g, 0.304 mmol), Kaliumcarbonat (0.126 g, 0.913 mmol), Palladium(II)-acetat (3.5 mg, 0.015 mmol), Cyclopropylboronsäure (0.052 g, 0.608 mmol), tr. Dioxan (8.4 mL), entionisiertes Wasser (0.8 mL), Xphos (0.015 g, 0.03 mmol), 85 °C, 2 d, Ethylacetat (100 mL), Wasser (4 x 20 mL), (20 g Kieselgel, PE:EE, 4:1).

Ausbeute: 0.061 g (0.150 mmol, 49%), (PE:EE, 1:1, $R_f = 0.63$), gelber Feststoff.

Smp.: 139 °C (Zers.).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 11.16$ (s, 1H, NH), 8.39 (d, $J_{H,H} = 2.0$ Hz, 1H, 6), 7.79 – 7.73 (m, 2H, 6^I, 2^I), 7.70 (dd, $J_{H,H} = 9.1, 2.2$ Hz, 1H, 8), 7.35 – 6.98 (m, 3H, 9, 5^I, 3^I), 2.07 – 1.89 (m, 1H, 1C^{III}), 0.97 (ddd, $J_{H,H} = 8.4, 3.4, 1.5$ Hz, 2H, 2A^{III}, 3A^{III}), 0.89 – 0.69 (m, 2H, 2B^{III}, 3B^{III}) ppm.

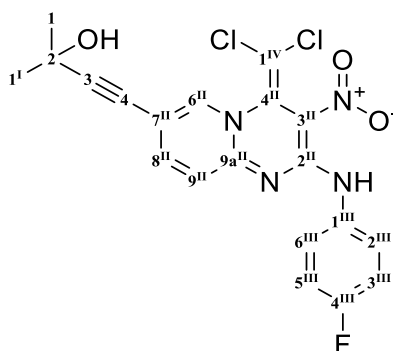
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 159.0$ (o, d, $J_{C,F} = 241.8$ Hz, 1C, 4^I), 152.9 (o, 1C, 2), 150.0 (o, 1C, 9a), 140.4 (+, 1C, 8), 133.9 (o, 1C, 1^I), 133.2 (+, 1C, 6), 130.7 (o, 1C, 7), 127.0 (o, 1C, 4), 124.7 (+, d, $J_{C,F} = 8.1$ Hz, 2C, 6^I, 2^I), 121.8 (+, 1C, 9), 116.8 (o, 1C, 3), 115.3 (+, d, $J_{C,F} = 22.4$ Hz, 2C, 5^I, 3^I), 102.3 (o, 1C, 1^{II}), 11.9 (+, 1C, 1^{III}), 8.6 (–, 2C, 3^{III}, 2^{III}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3087, 2954, 2923, 2853, 1638, 1607, 1576, 1542, 1472, 1419, 1371, 1349, 1272, 1235, 1217, 1189, 1085, 922, 875, 833, 741, 622, 568, 520, 505, 410 cm^{-1} .

HR-MS (ESI): $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_2$: ber. 429.0292 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,

gef. 429.0292.

4.11.13 Synthese von 4-(4-(Dichlormethylen)-2-((4-fluorphenyl)amino)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-7-yl)-2-methylbut-3-yn-2-ol (147)



Ein Stickstoffkolben mit Rührstab wird im Vakuum auf $>100\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Rt. wird der Schlenkkolben mit Stickstoffgas geflutet und 4-(Dichlormethylen)-*N*-(4-fluorphenyl)-7-iod-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-amin (**111I**) (0.15 g, 0.304 mmol), Kupfer(I)-iodid (2.3 mg, 0.12 mmol) und Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid (4.3 mg, 0.006 mmol) vorgelegt. Es wird drei Mal evakuiert. Nun wird 2-Methylbut-3-yn-2-ol (0.028 g, 0.335 mmol), tr. THF (6 mL) und tr. Triethylamin (4 mL) zugegeben und die Lösung durch Freeze-Pump-Thaw vier Mal entgast. Es wird bei $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 2 h gerührt. Nach dem Abkühlen auf Rt. wird die Lösung mit Ethylacetat (100 mL) verdünnt, durch Celite auf einer Glasfritte filtriert, mit Wasser (4 x 20 mL) extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, mit 0.5 g Kieselgel versetzt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wird säulenchromatographisch (20 g Kieselgel, PE:EE, 2:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.097 g (0.216 mmol, 71%), (PE:EE, 1:1, $R_f = 0.31$), gelber Feststoff.

Smp.: $171\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 11.22 (s, 1H, NH), 8.68 (dd, $J_{H,H} = 2.0, 0.7\text{ Hz}$, 1H, 6^{II}), 7.81 (dd, $J_{H,H} = 9.2, 2.0\text{ Hz}$, 1H, 8), 7.76 – 7.71 (m, 2H, 2^{III}, 6^{III}), 7.28 – 7.15 (m, 3H, 9^{II}, 5^{III}, 3^{III}), 5.56 (s, 1H, OH), 1.46 (s, 6H, 1^I, 1) ppm.

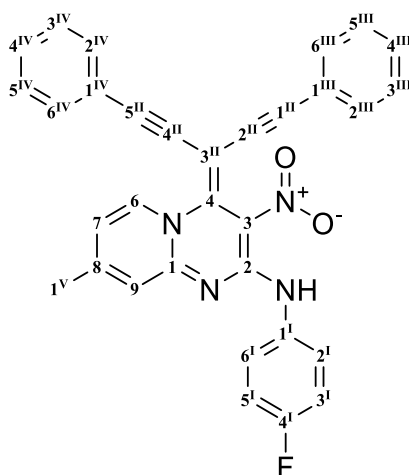
^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 159.2 (o, d, $J_{\text{C,F}}$ = 242.5 Hz, 1C, 4^{III}), 152.8 (o, 1C, 2^{II}), 150.5 (o, 1C, 9a^{II}), 142.9 (+, 1C, 8^{II}), 139.2 (+, 1C, 6^{II}), 133.6 (o, d, $J_{\text{C,F}}$ = 2.8 Hz, 1C, 1^{III}), 126.3 (o, 1C, 4^{II}), 125.2 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 8.2 Hz, 2C, 2^{III}, 6^{III}), 122.3 (+, 1C, 9^{II}), 117.4 (o, 1C, 3^{II}), 115.3 (+, d, $J_{\text{C,F}}$ = 22.5 Hz, 2C, 5^{III}, 3^{III}), 109.5 (o, 1C, 7^{II}), 102.6 (o, 1C, 1^{IV}), 99.4 (o, 1C, 3), 74.9 (o, 1C, 4), 63.7 (o, 1C, 2), 31.3 (+, 2C, 1^I, 1) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3381, 3084, 3043, 2980, 2929, 2853, 1731, 1633, 1607, 1577, 1535, 1481, 1421, 1377, 1306, 1252, 1226, 1180, 1083, 965, 921, 885, 829, 792, 753, 701, 618, 588, 564, 507, 473, 416 cm^{-1} .

HR-MS (ESI): $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_3$: ber. 471.0397 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,

gef. 471.0415.

4.11.14 Synthese von 4-(1,5-Diphenylpenta-1,4-diyn-3-yliden)-*N*-(4-fluorphenyl)-8-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidyl-2-amin (149)

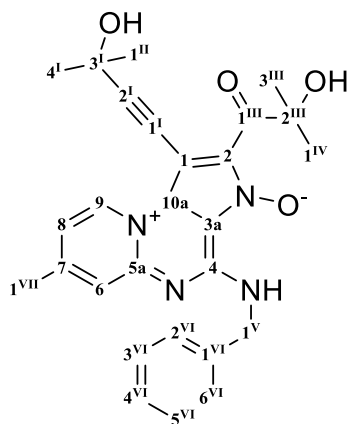


Ein Stickstoffkolben mit Rührstab wird im Vakuum auf $>100\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Rt. wird der Kolben mit Stickstoffgas geflutet und 4-(Dichlormethylen)-*N*-(4-fluorphenyl)-8-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidyl-2-amin (**111h**) (0.303 g, 0.795 mmol), Kupfer(I)-iodid (15 mg, 0.08 mmol) und Bis(triphenylphosphin)palladium-(II)-chlorid (28 mg, 0.028 mmol) vorgelegt. Es wird drei Mal evakuiert. Nun wird Phenylacetylen (0.487 g, 4.77 mmol), tr. 1,4-Dioxan (12 mL) und tr. Triethylamin (1.5 mL) zugegeben und die Lösung durch Freeze-Pump-Thaw vier Mal entgast. Es wird bei $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 2 h gerührt. Nach dem Abkühlen auf Rt. wird die Lösung mit Ethylacetat (100 mL) verdünnt, durch Celite auf einer Glasfritte filtriert, mit Wasser (4 x 20 mL) extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, mit 0.5 g Kieselgel versetzt und das

Smp.: 182 °C (Zers.).

HR-MS (ESI): C₃₂H₂₁FN₄O₂: ber. 535.1541 für [M + Na]⁺,
gef. 535.1541.

4.11.15 Synthese von 4-(Benzylamino)-2-(2-hydroxy-2-methylpropanoyl)-1-(3-hydroxy-3-methylbut-1-yn-1-yl)-7-methyl-3*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrrolo[2,3-*e*]pyrimidin-10-ium-3-olat (150a)



Ein Stickstoffkolben mit Rührstab wird im Vakuum auf $>100\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Rt. wird der Schlenk mit Stickstoffgas geflutet und *N*-Benzyl-4-(dichlormethylen)-8-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidyl-2-amin (**119c**) (0.303 g, 0.803 mmol), Kupfer(I)-iodid (15 mg, 0.08 mmol) und Bis(triphenylphosphine)palladium(II)-chlorid (28 mg, 0.028 mmol) vorgelegt. Es wird drei Mal evakuiert. Nun wird 2-Methylbut-3-yn-2-ol (0.405 g, 4.82 mmol), tr. 1,4-Dioxan (12 mL) und tr. Triethylamin (1.5 mL) zugegeben und die Lösung durch Freeze-Pump-Thaw vier Mal entgast. Es wird bei $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 2 h gerührt. Nach dem Abkühlen auf Rt. wird die Lösung mit Ethylacetat (100 mL) verdünnt, durch Celite auf einer Glasfritte filtriert, mit Wasser (4 x 20 mL) extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, mit 0.5 g Kieselgel versetzt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wird säulenchromatographisch (20 g Kieselgel, PE:EE, 4:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.188 g (0.398 mmol, 49%), gelber Feststoff.

Smp.: $143\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ = 9.94 (t, $J_{\text{H,H}}$ = 6.3 Hz, 1H, NH), 9.61 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 7.0 Hz, 1H, 9), 9.52 (s, 1H, 2^{III}-OH), 7.49 (s, 1H, 8), 7.48 – 7.44 (m, 2H, 6^{VI}, 2^{VI}), 7.35 (t, $J_{\text{H,H}}$ = 7.5 Hz, 2H, 5^{VI}, 3^{VI}), 7.31 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 7.0, 1.9 Hz, 1H, 6), 7.29 – 7.24 (m, 1H, 4^{VI}), 5.57 (s, 1H, 3^I-OH), 4.84 (d, $J_{\text{H,H}}$ = 6.3 Hz, 2H, 1^V), 2.47 (s, 3H, 1^{VII}), 1.54 (s, 6H, 4^I, 1^{II}), 1.36 (s, 6H, 1^{IV}, 3^{III}) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 196.0 (o, 1C, 1^{III}), 150.6 (o, 1C, 4), 150.5 (o, 1C, 7), 147.5 (o, 1C, 5a), 138.2 (o, 1C, 1^{VI}), 134.5 (o, 1C, 2), 128.8 (+, 1C, 9), 128.5 (+, 2C, 5^{VI}, 3^{VI}), 127.9 (+, 2C, 6^{VI}, 2^{VI}), 127.2 (+, 1C, 4^{VI}), 123.0 (+, 1C, 8), 120.9 (o, 1C, 10a), 118.3 (+, 1C, 6), 109.9 (o, 1C, 3a), 100.8 (o, 1C, 2^I), 87.7 (o, 1C, 1), 75.7 (o, 1C, 2^{III}), 74.0 (o, 1C, 1^I), 64.1 (o, 1C, 3^I), 43.2 (-, 1C, 1^V), 31.3 (+, 2C, 4^I, 1^{II}), 26.2 (+, 2C, 1^{IV}, 3^{III}), 20.9 (+, 1C, 1^{VII}) ppm.

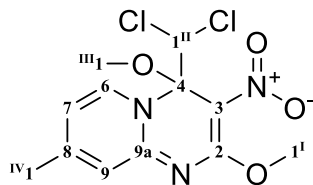
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3315, 3062, 2976, 2929, 2859, 1736, 1652, 1616, 1567, 1417, 1355, 1249, 1201, 1161, 1072, 959, 826, 792, 696, 663, 590, 568, 540, 490, 468, 427 cm^{-1} .

HR-MS (ESI): $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$: ber. 495.2003 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,

gef. 495.2009.

4.12 Synthesen zu Kapitel 3.11

4.12.1 Synthese von 4-(Dichlormethyl)-2,4-dimethoxy-8-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (140a)



Es werden 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-8-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**52**) (3.000 g, 7.71 mmol) in Methanol (60 mL) suspendiert und Natriummethanolat (1.249 g, 23.12 mmol) dazugegeben. Die Lösung wird 14 h unter Rf. gerührt. Die Lösung wird eingeeengt und mit Wasser (50 mL) und konz. Salsäure (5 mL) versetzt. Nach 1 h rühren bei Rt. wird ein brauner Feststoff über eine Glasfilterfritte abgesaugt. Der Feststoff wird mit Methanol (4 x 5 mL) gewaschen. Der Feststoff wird in DCM gelöst, Kieselgel (2.0 g) zugegeben und das Lösungsmittel entfernt. Es wird säulenchromatographisch gereinigt. (20 g Kieselgel, PE:EE, 1:1)

Ausbeute: 1.674 g (5.010 mmol, 65%), ($R_f = 0.4$, PE:EE, 1:1), oranger Feststoff.

Es werden 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-8-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**52**) (3.000 g, 7.71 mmol) in Methanol (60 mL) suspendiert und Natriummethanolat (1.249 g, 23.12 mmol) und Natriumcyanid (0.043 g, 0.880 mmol) dazugegeben. Die Lösung wird 14 h unter Rf. gerührt. Die Lösung wird eingeeengt und mit Wasser (50 mL) und konz. Salzsäure (5 mL) versetzt. Nach 1 h Rühren bei Rt. wird ein brauner Feststoff über eine Glasfilterfritte abgesaugt. Der Feststoff wird mit Methanol (4 x 5 mL) gewaschen. Der Feststoff wird in Dichlormethan gelöst und auf Kieselgel aufgezogen. Es wird säulenchromatographisch gereinigt. (20 g Kieselgel, PE:EE, 1:1)

Ausbeute: 2.571 g (7.690 mmol, 87%), ($R_f = 0.4$, PE:EE, 1:1), oranger Feststoff.

Smp.: 165 °C (Zers.).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.44$ (d, $J_{H,H} = 7.1$ Hz, 1H, 6), 7.17 – 7.12 (m, 1H, 9), 7.11 (dd, $J_{H,H} = 7.1, 2.0$ Hz, 1H, 7), 7.01 (s, 1H, 1^{II}), 3.91 (s, 3H, 1^I), 3.25 (s, 3H, 1^{III}), 2.45 – 2.33 (m, 3H, 1^{IV}) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 163.3 (o, 1C, 2), 156.5 (o, 1C, 9a), 152.1 (o, 1C, 8), 133.7 (+, 1C, 6), 122.0 (+, 1C, 9), 118.0 (+, 1C, 7), 99.5 (o, 1C, 3), 96.1 (o, 1C, 4), 73.9 (+, 1C, 1^{II}), 54.2 (+, 1C, 1^I), 52.3 (+, 1C, 1^{III}), 20.9 (+, 1C, 1^{IV}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3011, 2941, 2839, 1644, 1562, 1488, 1445, 1415, 1377, 1336, 1294, 1263, 1222, 1185, 1133, 1110, 1055, 1003, 867, 813, 792, 771, 745, 721, 631, 474, 407 cm^{-1} .

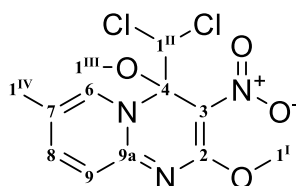
MS (DEP, 20 eV): m/z (%) = 250 (100), 203 (40), 174 (25), 134 (20), 92 (50).

ESI-MS (30 eV): m/z (%) = 356 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 691 (60) $[2 \text{M} + \text{Na}]^+$.

HR-MS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$: ber. 356.0180 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,

gef. 356.0180

4.12.2 Synthese von 4-(Dichlormethyl)-2,4-dimethoxy-7-methyl-3-nitro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin (140b)



Es wird 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-7-methyl-3-nitro-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidin (**51**) (2.67 g, 6.86 mmol) in Methanol (60 mL) suspendiert und Natriummethanolat (1.112 g, 20.58 mmol) zugegeben. Die Suspension wird 20 h unter Rf. gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer eingeengt, Wasser (50 mL) und konz. Salzsäure (5 mL) zugegeben. Es wird 1 h gerührt und der entstandene Feststoff über eine Glasfilterfritte abgesaugt. Der Feststoff wird in Aceton gelöst, die Lösung mit 2.5 g Kieselgel versetzt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und durch Säulenchromatographie (30 g Kieselgel, PE:EE, 1:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 1.871 g (5.60 mmol, 82%), gelber Feststoff.

Smp.: 191 °C (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.34 (ddd, $J_{H,H}$ = 1.9, 2.0, 1.0 Hz, 1H, 6), 7.95 (dd, $J_{H,H}$ = 8.8, 2.0 Hz, 1H, 8), 7.23 (d, $J_{H,H}$ = 8.8 Hz, 1H, 9), 7.01 (s, 1H, 1^{II}), 3.92 (s, 3H, 1^I), 3.27 (s, 3H, 1^{III}), 2.34 (d, $J_{H,H}$ = 1.0 Hz, 3H, 1^{IV}) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 163.0 (o, 1C, 2), 151.2 (o, 1C, 9a), 145.8 (+, 1C, 8), 131.8 (+, 1C, 6), 125.8 (o, 1C, 7), 123.0 (+, 1C, 9), 99.4 (o, 1C, 3), 96.5 (o, 1C, 4), 73.7 (+, 1C, 1^{II}), 54.2 (+, 1C, 1^I), 52.4 (+, 1C, 1^{III}), 17.3 (+, 1C, 1^{IV}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3118, 3027, 2993, 2976, 2942, 2837, 1641, 1557, 1521, 1473, 1429, 1379, 1333, 1270, 1176, 1109, 1068, 1017, 934, 913, 902, 892, 830, 796, 770, 742, 721, 704, 661, 611, 544, 456, 430 cm^{-1} .

HR-MS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$: ber. 356.0175 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,

gef. 356.0176.

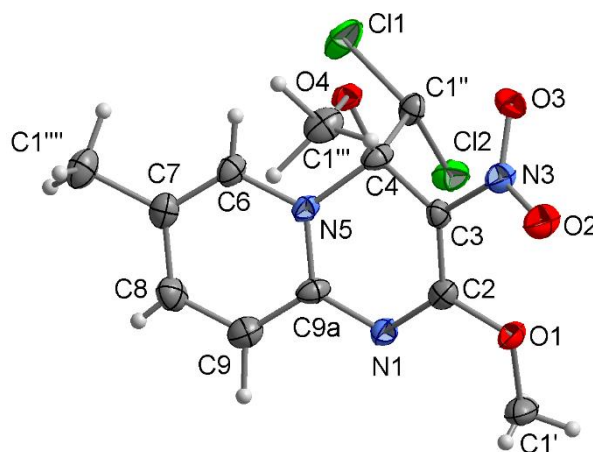
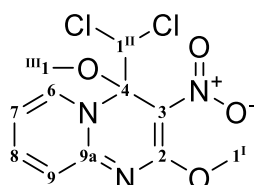


Abbildung 33: Kristallstruktur von 4-(Dichlormethyl)-2,4-dimethoxy-7-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**140b**).

Summenformel	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$
Molekulargewicht / [g/mol]	334.15
Kristallsystem	triklin
Raumgruppe / <i>Z</i>	$P\bar{1}$ (Nr. 2) / 2
<i>a</i> [Å]	6.895(3)
<i>b</i> [Å]	9.632(6)
<i>c</i> [Å]	11.155(7)
α [°]	72.01(5)
β [°]	78.25(3)
γ [°]	83.61(4)
<i>V</i> [Å ³]	688.9(7)

D_{calc} [g/cm ³]	1.606
λ (MoK α) [Å]	0.71069
μ (MoK α) [mm ⁻¹]	0.491
$F(000)$	342
T [K]	223(2)
$\Theta_{min,max}$ [°]	1.95 – 25.35
$h_{min}, h_{max}, k_{min}, k_{max}, l_{min}, l_{max}$	-8, 8, -11, 9, -13, 13
Gemessene Reflexe	6205
Symmetrieunabhängige Reflexe	2384
Daten / Parameter	2384 239
$R1$ / $wR2$ -Werte [$I > 2\sigma(I)$]	0.0606 0.1864
$R1$ / $wR2$ -Werte [alle Daten]	0.0998 / 0.2325
GooF (F^2)	1.116
$\Delta\rho_{fin}$ (max / min) [e Å ⁻³]	-0.680 0.737

4.12.3 Synthese von 4-(Dichlormethyl)-2,4-dimethoxy-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (140c)



Es werden 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-4-(dichlormethylen)-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**36**) (2.100 g, 5.60 mmol) in Methanol (50 mL) suspendiert und Natriummethanolat (0.907 g, 16.79 mmol) dazugegeben. Die Suspension wird 20 h unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer eingengt und verd. Salzsäure (5%, 70 mL) dazugegeben. Der nach 1 h ausgefallene Feststoff wird über eine Glasfilterfritte abgesaugt und anschließend in Chloroform gelöst. Es wird 2.5 g Kieselgel zur Lösung dazugegeben, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und säulenchromatographisch (30 g Kieselgel, PE:EE, 1:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 1.51 g (4.72 mmol, 84%), gelber Feststoff.

Smp.: 127 °C.

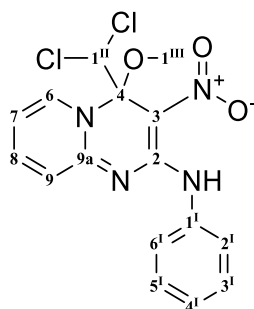
^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 8.54 (ddd, $J_{H,H}$ = 7.0, 1.6, 0.7 Hz, 1H, 6), 8.06 (ddd, $J_{H,H}$ = 8.6, 6.9, 1.6 Hz, 1H, 8), 7.27 (ddd, $J_{H,H}$ = 8.7, 1.5, 0.7 Hz, 1H, 9), 7.23 (ddd, $J_{H,H}$ = 7.0, 1.5 Hz, 1H, 7), 7.03 (s, 1H, 1^{II}), 3.93 (s, 3H, 1^I), 3.28 (s, 3H, 1^{III}) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 163.1 (o, 1C, 2), 152.6 (o, 1C, 9a), 143.6 (+, 1C, 8), 134.4 (+, 1C, 6), 123.4 (+, 1C, 9), 115.9 (+, 1C, 7), 99.6 (o, 1C, 3), 96.4 (o, 1C, 4), 73.9 (+, 1C, 1^{II}), 54.3 (+, 1C, 1^I), 52.4 (+, 1C, 1^{III}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3098, 2990, 2952, 2843, 1739, 1636, 1566, 1526, 1498, 1466, 1421, 1341, 1301, 1253, 1180, 1108, 1060, 995, 887, 770, 716, 669, 635, 599, 538, 474, 438 cm^{-1} .

HR-MS (ESI): $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$: ber. 342.0024 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,
gef. 342.0019.

4.12.4 Synthese von 4-(Dichlormethyl)-4-methoxy-3-nitro-*N*-phenyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]-pyrimidyl-2-amin (151)



Zu einer Suspension von 4-(Dichlormethylen)-3-nitro-*N*-phenyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidyl-2-amin (**111a**) (0.400 g, 1.146 mmol) in Methanol (25 mL) wird Natriummethanolat (0.124 g, 2.291 mmol) gegeben und 5 d unter Rf. gerührt. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer eingengt, Wasser (60 mL) und konz. Salzsäure (3 mL) zugegeben und mit Chloroform (4 x 20 mL) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, mit 0.5 g Kieselgel versetzt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wird säulenchromatographisch (20 g Kieselgel, PE:EE, 4:1) aufgearbeitet.

Ausbeute: 0.233 g (0.611 mmol, 53%), gelber Feststoff.

Smp.: 164 °C (Zers.).

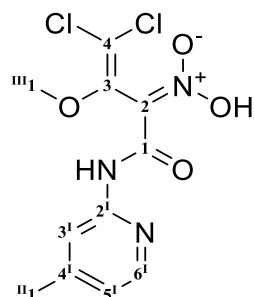
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 12.41 (s, 1H, NH), 8.46 (dd, $J_{H,H}$ = 7.1, 1.6, 1H, 6), 7.95 (ddd, $J_{H,H}$ = 8.5, 6.9, 1.6, 1H, 8), 7.77 – 7.65 (m, 2H, 2^I, 6^I), 7.42 – 7.34 (m, 2H, 5^I, 3^I), 7.21 – 7.13 (m, 2H, 7, 4^I), 7.10 (dd, $J_{H,H}$ = 6.9, 1.5, 1H, 9), 7.01 (s, 1H, 1^{II}), 3.30 (s, 3H, 1^{III}) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 153.6 (o, 1C, 9a), 153.1 (o, 1C, 2), 143.1 (+, 1C, 8), 137.5 (o, 1C, 1^I), 133.9 (+, 1C, 6), 128.8 (+, 2C, 5^I, 3^I), 124.9 (+, 1C, 4^I), 123.3 (+, 1C, 7), 123.2 (+, 2C, 2^I, 6^I), 114.5 (+, 1C, 9), 100.7 (o, 1C, 3), 94.1 (o, 1C, 4), 72.8 (+, 1C, 1^{II}), 52.6 (+, 1C, 1^{III}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3132, 3061, 3007, 2937, 2846, 2836, 2045, 1997, 1982, 1963, 1955, 1884, 1748, 1639, 1597, 1522, 1483, 1409, 1372, 1349, 1260, 1176, 1092, 1065, 981, 911, 851, 755, 715, 690, 635, 599, 570, 508, 442, 417 cm^{-1} .

HR-MS (ESI): $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$: ber. 403.0335 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,
gef. 403.0328.

4.12.5 Synthese von (Z)-(4,4-Dichlor-3-methoxy-1-((4-methylpyrid-2-yl)amino)-1-oxobut-3-en-2-yliden)azinsäure (153a)



Ein Stickstoffkolben mit Rührstab wird im Vakuum auf $>100^\circ\text{C}$ erwärmt. Nach Abkühlen auf Rt. wird der Kolben mit Stickstoff geflutet. 4-(Dichlormethyl)-2,4-dimethoxy-8-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**140a**) (1.337 g, 4.00 mmol) und Natriumazid (0.780 g, 12.00 mmol) werden unter Stickstoffatmosphäre in den Kolben gegeben. Der Kolben wird nun drei Mal evakuiert. Dann wird tr. DMF (40 mL) hinzugegeben und für 5 min gerührt. Es wird auf 95°C erwärmt und 20 h gerührt. Nach beenden der Reaktion wird Wasser (50 mL) und konz. HCl (5 mL) zugegeben und bei Rt. 30 min gerührt. Der entstandene Feststoff wird über eine Glasfilterfritte abgesaugt. Es wird mit Wasser (5 x 15 mL) und Methanol (3 x 10 mL) gewaschen. Der Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 0.696 g (2.18 mmol, 55%), (Aceton:PE, 1:4, R_f = 0.35), beiger Feststoff.

Smp.: 182 °C (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ = 13.26 (s, 1H, NH), 8.21 (d, $J_{H,H}$ = 6.3 Hz, 1H, 6^I), 7.91 (dd, $J_{H,H}$ = 1.6, 0.8 Hz, 1H, 3^I), 7.30 (ddd, $J_{H,H}$ = 6.3, 1.6, 0.6 Hz, 1H, 5^I), 3.48 (s, 1H, 1^{III}), 2.48 (d, $J_{H,H}$ = 0.7 Hz, 1H, 1^{II}) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 161.4 (o, 1C, 1), 158.7 (o, 1C, 4^I), 147.6 (o, 1C, 2^I), 147.0 (o, 1C, 3), 137.3 (+, 1C, 6^I), 120.2 (+, 1C, 5^I), 115.8 (+, 1C, 3^I), 107.7 (o, 1C, 2), 104.0 (o, 1C, 4), 55.3 (+, 1C, 1^{III}), 21.7 (+, 1C, 1^{II}) ppm.

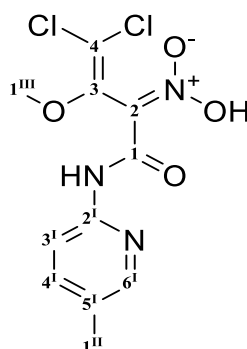
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3066, 2936, 1645, 1609, 1553, 1447, 1411, 1349, 1266, 1204, 1097, 1051, 996, 899, 860, 788, 731, 623, 603, 449, 441, 425, 418 cm^{-1} .

MS (DEP, 20 eV): m/z (%) = 274 (5), 236 (5), 191 (10), 178 (25), 148 (60), 134 (100), 91 (70).

ESI-MS (30 eV): m/z (%) = 320 (50) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 342 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 663 (40) $[2\text{M} + \text{Na}]^+$.

HR-MS (ESI): $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$: ber. 342.0019 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,
gef. 342.0007.

4.12.6 Synthese von (4,4-Dichlor-3-methoxy-1-((5-methylpyrid-2-yl)amino)-1-oxobut-3-en-2-yliden)azinsäure (153b)



Ein Schlenkkolben mit Rührstab wird im Vakuum auf >100 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Rt. wird der Kolben mit Stickstoff geflutet. 4-(Dichlormethyl)-2,4-dimethoxy-7-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**140b**) (1.700 g, 5.09 mmol) und Natriumazid (1.984 g, 30.5 mmol) werden vorgelegt. Der Schlenkkolben wird drei Mal evakuiert. Es wird tr. DMF (30 mL) hinzugegeben und für 5 min gerührt. Es wird auf 95 °C 1 d gerührt. Die Lösung wird bei Rt. in Wasser (200 mL) gegeben und mit konz. Salzsäure (5 mL) versetzt.

Der ausgefallene Feststoff wird über eine Glasfilterfritte abgesaugt, mit Wasser (3 x 10 mL) und Methanol (-20 °C, 5 x 10 mL) gewaschen.

Ausbeute: 1.415 g (4.42 mmol, 87%), farbloser Feststoff.

Smp.: 183 °C (Zers.).

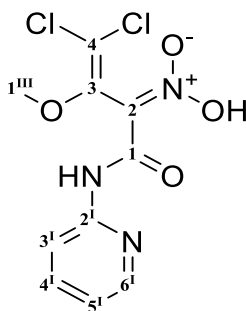
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 13.20 (s, 1H, NH), 8.26 – 8.11 (m, 2H, 3^I, 6^I), 8.07 – 7.86 (m, 1H, 4^I), 3.48 (s, 1H, 1^{III}), 2.33 (s, 1H, 1^{II}) ppm.

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 161.3 (o, 1C, 1), 147.1 (o, 1C, 3), 146.8 (+, 1C, 6^I), 146.4 (o, 1C, 2^I), 136.7 (+, 1C, 3^I), 128.9 (o, 1C, 5^I), 116.1 (+, 1C, 4^I), 107.6 (o, 1C, 2), 103.9 (o, 1C, 4), 55.3 (+, 1C, 1^{III}), 17.0 (+, 1C, 1^{II}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3074, 2940, 1648, 1608, 1558, 1501, 1439, 1418, 1357, 1290, 1264, 1230, 1199, 1141, 1100, 1041, 964, 912, 849, 791, 724, 644, 523, 478, 437 cm⁻¹.

HR-MS (ESI): C₁₁H₁₁Cl₂N₃O₄: ber. 342.0019 für [M + Na]⁺,
gef. 342.0012.

4.12.7 Synthese von (4,4-Dichlor-3-methoxy-1-oxo-1-(pyrid-2-ylamino)but-3-en-2-yliden)azinsäure (153c)



Ein Schlenkkolben mit Rührstab wird im Vakuum auf >100 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Rt. wird der Kolben mit Stickstoff geflutet. 4-(Dichlormethyl)-2,4-dimethoxy-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**140c**) (1.400 g, 4.37 mmol) und Natriumazid (1.706 g, 26.2 mmol) werden vorgelegt. Der Kolben wird drei Mal evakuiert. Es wird tr. DMF (26 mL) hinzugegeben und 5 min gerührt. Dann wird bei 95 °C 24 h gerührt. Die Lösung wird bei Rt. in Wasser (200 mL) gegeben und mit konz. Salzsäure (5 mL) versetzt. Der ausgefallene Feststoff wird über eine Glasfilterfritte abgesaugt, mit Wasser (3 x 10 mL) und Methanol (-20 °C, 5 x 10 mL) gewaschen.

Ausbeute: 0.89 g (2.91 mmol, 67%), farbloser Feststoff.

Smp.: 187 °C (Zers.).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 13.25 (s, 1H, NH), 8.34 (dd, $J_{H,H}$ = 6.1, 1.8 Hz, 1H, 6^I), 8.29 (ddd, $J_{H,H}$ = 9.0, 7.3, 1.8 Hz, 1H, 4^I), 8.06 (dd, $J_{H,H}$ = 8.8, 1.2 Hz, 1H, 3^I), 7.42 (ddd, $J_{H,H}$ = 7.3, 6.0, 1.1 Hz, 1H, 5^I), 3.49 (s, 3H, 1^{II}) ppm.

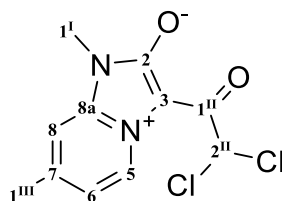
¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 161.4 (o, 1C, 1), 148.5 (o, 1C, 2^I), 147.1 (o, 1C, 3), 145.5 (+, 1C, 6^I), 138.6 (+, 1C, 4^I), 118.9 (+, 1C, 5^I), 116.3 (+, 1C, 3^I), 107.7 (o, 1C, 2), 104.0 (o, 1C, 4), 55.3 (+, 1C, 1^{II}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3057, 2935, 1637, 1604, 1551, 1497, 1437, 1405, 1366, 1288, 1258, 1206, 1165, 1102, 1034, 1010, 917, 846, 807, 770, 733, 627, 573, 519, 480, 431 cm⁻¹.

HR-MS (ESI): C₁₀H₈Cl₂N₃Na₁O₄: ber. 349.9682 für [M + Na]⁺,

gef. 349.9692.

4.12.8 Synthese von 3-(2,2-Dichloracetyl)-1,7-dimethyl-1*H*-imidazo[1,2-*a*]pyridin-4-ium-2-olat (154a)



Ein Stickstoffkolben mit Rührstab wird im Vakuum auf >100 °C erhitzt. Wenn er auf Rt. abgekühlt ist, wird er mit Stickstoff gespült. Es wird (4,4-Dichlor-3-methoxy-1-((4-methylpyrid-2-yl)amino)-1-oxobut-3-en-2-yliden)azinsäure (**153a**) (0.320 g, 1.00 mmol) zugegeben und drei Mal evakuiert. Es wird tr. THF (13 mL) zugegeben, auf -5 °C gekühlt und Natriumhydrid (60%, 0.088 g, 2.200 mmol) zugegeben. Es wird 30 min gerührt. Es wird tr. Methyljodid (0.138 mL, 2.200 mmol) zusammen mit Wasser (0.018 g, 1.00 mmol) zugegeben und für 16 h gerührt. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung mit Wasser (30 mL) versetzt, mit konz. Salzsäure auf pH = 1 und anschließend mit einer ges. wässr. Natriumcarbonatlösung auf pH = 7 eingestellt. Es wird mit Ethylacetat (4 x 15 mL) extrahiert, die gesammelten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, mit 0.5 g Kieselgel versetzt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wird säulenchromatographisch (30 g Kieselgel, Aceton:PE, 1.5:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.071 g (0.256 mmol, 26%), rötlicher Feststoff.

Smp.: 177 °C (Zers.).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.76 – 9.28 (m, 1H, 5), 7.69 (s, 1H, 2^{II}), 7.57 (ddd, $J_{H,H}$ = 1.8, 0.9 Hz, 1H, 8), 7.27 (ddd, $J_{H,H}$ = 6.7, 1.8, 0.8 Hz, 1H, 6), 3.38 (s, 3H, 1^I), 2.50 (s, 3H, 1^{III}) ppm.

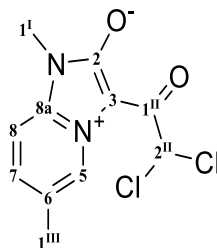
¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 170.7 (o, 1C, 1^{II}), 158.7 (o, 1C, 2), 147.7 (o, 1C, 7), 139.2 (o, 1C, 8a), 128.9 (+, 1C, 5), 118.4 (+, 1C, 6), 107.5 (+, 1C, 8), 99.7 (o, 1C, 3), 66.9 (+, 1C, 2^{II}), 25.9 (+, 1C, 1^I), 21.3 (+, 1C, 1^{III}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3350, 3044, 2996, 1680, 1607, 1545, 1515, 1448, 1415, 1371, 1263, 1218, 1080, 1008, 969, 878, 813, 781, 757, 734, 722, 703, 651, 595, 562, 453, 415 cm⁻¹.

HR-MS (ESI): C₁₁H₁₀Cl₂N₂O₂: ber. 295.0012 für [M + Na]⁺,

gef. 295.0013

4.12.9 Synthese von 3-(2,2-Dichloracetyl)-1,6-dimethyl-1*H*-imidazo[1,2-*a*]pyridin-4-ium-2-olat (154b)



Ein Schlenkkolben wird mit einem Rührstab versehen und im Vakuum auf >100 °C erhitzt. Wenn er auf Rt. abgekühlt ist, wird er mit Stickstoff gespült. 1,1-Dichlor-4-methoxy-4-((4-methylpyrid-2-yl)amino)-3-nitrobuta-1,3-dien-2-ol (**153b**) (0.320 g, 1.00 mmol) wird als Feststoff dazugegeben und drei Mal evakuiert. Zum Feststoff wird unter Stickstoffatmosphäre tr. THF (25 mL) dazugegeben und die Lösung auf -5 °C gekühlt. Es wird Natriumhydrid (60%, 0.098 g, 2.450 mmol) hinzugegeben und 30 min gerührt. Jetzt wird Methyljodid (0.138 mL, 2.200 mmol) mit Wasser (0.018 mL, 1.00 mmol) hinzugegeben und 16 h gerührt. Es wird Wasser (30 mL) dazugegeben und mit konz. Salzsäure auf pH = 1 angesäuert und anschließend mit ges. wässr. Natriumcarbonatlösung auf pH = 7 neutralisiert. Es wird mit Ethylacetat (4 x 25 mL) extrahiert, die organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, mit 0.5 g Kieselgel versetzt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wird säulenchromatographisch (30 g Kieselgel, PE:Aceton, 1:5) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.049 g (0.179 mmol, 18%), rötlicher Feststoff.

Smp.: 181 °C (Zers.).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9.57 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 1.8, 0.9 Hz, 1H, 5), 7.83 (ddd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.9, 1.8, 0.7 Hz, 1H, 7), 7.71 (s, 1H, 2^{II}), 7.62 (dd, $J_{\text{H,H}}$ = 8.9, 0.9 Hz, 1H, 8), 3.40 (s, 1H, 1^I), 2.39 (s, 1H, 1^{III}) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 171.2 (o, 1C, 1^{II}), 158.6 (o, 1C, 2), 137.6 (+, 1C, 5), 137.0 (o, 1C, 6), 126.6 (+, 1C, 7), 107.5 (+, 1C, 8), 100.0 (+, 1C, 3), 66.9 (+, 1C, 2^{II}), 26.0 (+, 1C, 1^I), 17.6 (+, 1C, 1^{III}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3076, 3054, 3011, 2939, 2926, 1666, 1599, 1526, 1455, 1313, 1273, 1224, 1179, 1123, 1078, 970, 919, 882, 824, 787, 757, 739, 698, 653, 608, 565, 454, 417 cm^{-1} .

HR-MS (ESI): $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$: ber. 295.0012 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,
gef. 295.0013.

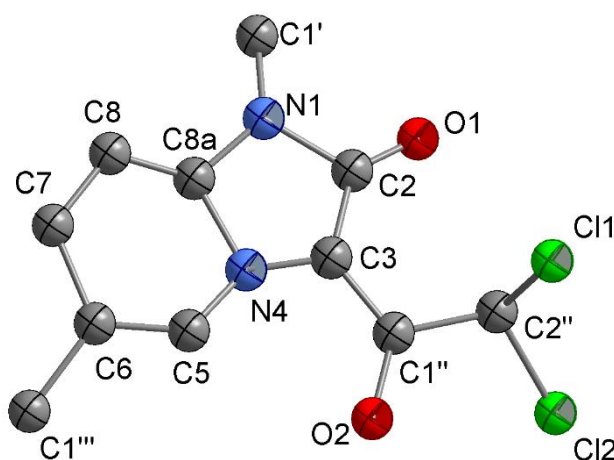
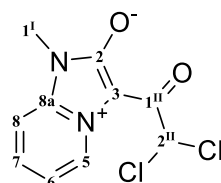


Abbildung 34: Kristallstruktur von 3-(2,2-Dichloroacetyl)-1,6-dimethyl-1*H*-imidazo[1,2-*a*]pyridin-4-ium-2-olat (**154b**).

Summenformel	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$
Molekulargewicht / [g/mol]	273.11
Kristallsystem	triklin
Raumgruppe / Z	$P\bar{1}$ (Nr. 2)/
a [Å]	7.638(4)
b [Å]	9.344(8)

c [Å]	16.959(4)
β [°]	90(0)
V [Å ³]	1163.7(0)

4.12.10 Synthese von 3-(2,2-Dichloracetyl)-1-methyl-1*H*-imidazo[1,2-*a*]pyridin-4-ium-2-olat (**154c**)



Ein Stickstoffkolben mit Rührstab wird im Vakuum auf >100 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Rt. wird unter Stickstoffatmosphäre 1,1-Dichlor-4-methoxy-3-nitro-4-(pyrid-2-ylamino)buta-1,3-dien-2-ol (**153c**) (0.306 g, 1.00 mmol) zugegeben und drei Mal evakuiert. Nach der Zugabe von tr. THF (12 mL) wird bei 0 °C Natriumhydrid (0.088 g, 2.200 mmol) zugegeben und 30 min gerührt. Nun wird Methyljodid (0.138 mL, 2.200 mmol) zusammen mit Wasser (0.018 mL, 1.00 mmol) zugegeben. Nach 16 h bei Rt. wird Wasser (20 mL) zugegeben mit konz. Salzsäure angesäuert (pH = 1) und anschließend mit ges. wässr. Natriumcarbonatlösung neutralisiert (pH = 7). Es wird mit Ethylacetat (4 x 20 mL) extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, 0.5 g Kieselgel dazugegeben und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wird säulenchromatographisch (30 g Kieselgel, Aceton/PE 1:1) aufgearbeitet.

Ausbeute: 0.041 g (0.158 mmol, 16%), (PE:Aceton, 1:1.5, R_f = 0.5), roter Feststoff.

Smp.: 171 °C (Zers.).

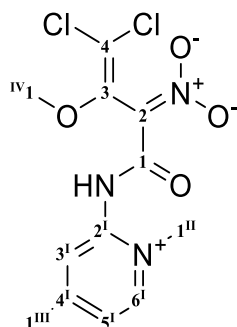
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.73 (dd, J = 6.6, 1.2 Hz, 1H, 5), 7.97 (ddd, J = 8.8, 7.4, 1.2 Hz, 1H, 7), 7.71 (s, 1H, 2^{II}), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H, 8), 7.47 – 7.31 (m, 1H, 6), 3.42 (s, 3H, 1^I).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 171.3 (o, 1C, 1^I), 158.5 (o, 1C, 2), 139.2 (o, 1C, 8a), 135.4 (+, 1C, 7), 129.5 (+, 1C, 5), 117.0 (+, 1C, 6), 108.1 (+, 1C, 8), 100.0 (o, 1C, 3), 66.9 (+, 1C, 2^{II}), 26.0 (+, 1C, 1^I) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3050, 2924, 2853, 1659, 1583, 1518, 1446, 1417, 1378, 1309, 1258, 1233, 1124, 1085, 1029, 919, 846, 755, 698, 627, 557, 516, 482, 450, 424, 413 cm⁻¹.

HR-MS (ESI): $C_{10}H_8Cl_2N_2O_2$: ber. 280.9855 für $[M + Na]^+$,
gef. 280.9863.

4.12.11 Synthese von (4,4-Dichlor-1-((1,4-dimethylpyridin-1-ium-2-yl)amino)-3-methoxy-1-oxobut-3-en-2-yliden)azinat (154d)



Ein Stickstoffkolben mit Rührstab wird im Vakuum auf $>100\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Rt. wird unter Stickstoffatmosphäre (4,4-Dichlor-3-methoxy-1-((4-methylpyrid-2-yl)amino)-1-oxobut-3-en-2-yliden)azinsäure (**153a**) (0.320 g, 1.00 mmol) zugegeben und drei Mal evakuiert. Es wird tr. THF (13 mL) zugegeben, auf $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und Natriumhydrid (60%, 0.088 g, 2.200 mmol) zugegeben. Dann wird 30 min gerührt. Es wird tr. Methyljodid (0.138 mL, 2.200 mmol) zugegeben und 16 h gerührt. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung mit Wasser (30 mL) versetzt, mit konz. Salzsäure auf $\text{pH} = 1$ gebracht und anschließend mit einer ges. wässr. Natriumcarbonatlösung auf $\text{pH} = 7$ gebracht. Es wird mit Ethylacetat (4 x 15 mL) extrahiert, die gesammelten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, mit 0.5 g Kieselgel versetzt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wird säulenchromatographisch (30 g Kieselgel, Aceton:PE, 1.5:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.057 g (0.171 mmol, 17%), rötlicher Feststoff.

Smp.: $182\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Zers.).

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 14.22$ (s, 1H, NH), 8.70 (dd, $J_{H,H} = 1.4, 0.6$ Hz, 1H, 3^I), 8.51 (d, $J_{H,H} = 6.6$ Hz, 1H, 6^I), 7.34 (ddd, $J_{H,H} = 6.6, 2.0, 0.6$ Hz, 1H, 5^I), 4.05 (s, 3H, 1^{II}), 3.48 (s, 3H, 1^{IV}), 2.51 (s, 2H, 1^{III}) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 159.3$ (o, 1C, 1), 157.7 (o, 1C, 4^I), 147.8 (o, 1C, 2^I), 146.9 (o, 1C, 3), 142.3 (+, 1C, 6^I), 120.0 (+, 1C, 5^I), 116.3 (+, 1C, 3^I), 108.9 (o, 1C, 2), 104.1 (o, 1C, 4), 55.3 (+, 1C, 1^{IV}), 42.6 (+, 1C, 1^{II}), 21.7 (+, 1C, 1^{III}).

^{15}N NMR (60 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -210.9$ (1N, NMe), -253.4 (1N, NH) ppm.

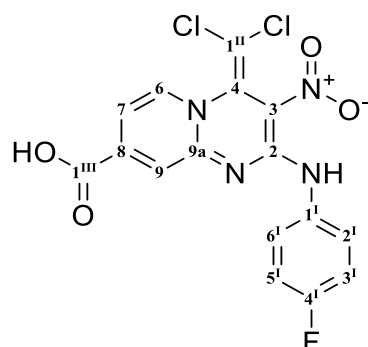
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2935, 1652, 1564, 1520, 1471, 1352, 1260, 1097, 1038, 910, 833, 806, 773, 729, 583, 447 \text{ cm}^{-1}$.

HR-MS (ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$: ber. 356.0175 für $[\text{M} + \text{Na}]^+$,

gef. 356.0168

4.13 Synthesen zu Kapitel 3.12

4.13.1 Synthese von 4-(Dichlormethylen)-2-((4-fluorphenyl)amino)-3-nitro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-8-carbonsäure (155)



Es wird Ethyl-4-(dichlormethylen)-2-((4-fluorphenyl)amino)-3-nitro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-8-carboxylat (**111p**) (0.6 g, 1.366 mmol) vorgelegt und mit Wasser (77 mL) suspendiert. Es wird Natriumhydroxid (0.164 g, 4.10 mmol) zugegeben und für 24 h auf 60 °C erwärmt. Die Lösung wird mit Salzsäure auf pH = 2 gebracht und anschließend mit Chloroform (4 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2 x 20 mL) neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und mit Kieselgel (0.5 g) versetzt. Nach entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird säulenchromatographisch (40 g Kieselgel, EE:MeOH, 10:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.381 g (0.927 mmol, 68%), (EE:MeOH, 10:1, R_f = 0.25), oranger Feststoff.

Smp.: 193 °C (Zers.).

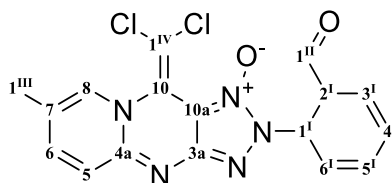
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.99 (ddd, $J_{H,H}$ = 7.1, 4.2 Hz, 1H, 6), 7.41 – 7.26 (m, 4H, 6¹, 5¹, 3¹, 2¹), 7.02 (dd, $J_{H,H}$ = 5.8 Hz, 1H, 9), 6.82 (dd, $J_{H,H}$ = 6.4 Hz, 1H, 7) ppm.

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ = 165.2 (o, 1C, 1^{III}), 162.0 (o, 1C, 9a), 160.6 (o, d, $J_{C,F}$ = 244.3 Hz, 1C, 4^I), 156.5 (o, 1C, 2), 143.8 (o, 1C, 8), 141.4 (+, 1C, 6), 131.8 (o, 1C, 1^I), 130.9 (o, 1C, 4), 129.8 (o, 1C, 3), 127.0 (+, 2C, 6^I, 2^I), 120.6 (+, 1C, 9), 116.7 (d, $J_{C,F}$ = 22.8 Hz, 5^I, 3^I), 105.2 (+, 1C, 7), 104.2 (o, 1C, 1^{II}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3059, 2953, 2921, 2852, 1902, 1710, 1655, 1633, 1612, 1580, 1536, 1506, 1477, 1410, 1359, 1211, 1156, 1108, 1042, 962, 836, 808, 798, 750, 714, 692, 648, 619, 585, 501, 451, 424 cm⁻¹.

HR-MS (ESI): C₁₆H₉Cl₂FN₄O₄: ber. 427.0019 für [M + OH]⁻,
gef. 427.0034.

4.13.2 Synthese von 10-(Dichlormethylen)-2-(2-formylphenyl)-7-methyl-2,10-dihydropyrido[1,2-*a*][1,2,3]triazol[4,5-*d*]pyrimidin-1-oxid (156a)



Es wird 4-(Dichlormethylen)-2-(2*H*-indazol-2-yl)-7-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (**103a**) (0.534 g, 1.376 mmol) in einem Erlenmeyerkolben mit Aceton (606 mL) versetzt. Der Kolben wird verschlossen im Sonnenlicht 1 d gerührt. Dabei darf eine Temperatur von 25 °C nicht überschritten werden. Er wird mit 0.6 g Kieselgel versetzt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wird säulenchromatographisch (40 g Kieselgel, PE:EE, 1:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.331 g (0.850 mmol, 62%), gelber Feststoff.

Smp.: 180 °C (Zers.).

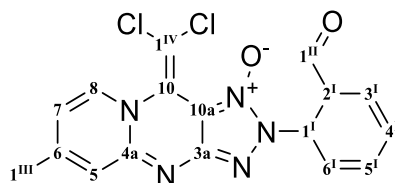
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.84 (s, 1H, 1^{II}), 8.02 (dd, *J*_{H,H} = 7.7, 1.6 Hz, 1H, 3^I), 7.90 (ddd, *J*_{H,H} = 7.7, 1.6 Hz, 1H, 5^I), 7.85 – 7.75 (m, 2H, 8, 4^I), 7.65 (dd, *J*_{H,H} = 8.0, 1.1 Hz, 1H, 6^I), 7.35 (dd, *J*_{H,H} = 9.4, 2.0 Hz, 1H, 6), 6.94 (d, *J*_{H,H} = 9.3 Hz, 1H, 5), 2.11 (d, *J*_{H,H} = 1.2 Hz, 3H, 1^{III}) ppm.

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 188.9 (+, 1C, 1^{II}), 152.5 (o, 1C, 4a), 148.7 (o, 1C, 3a), 139.9 (+, 1C, 6), 134.8 (+, 1C, 5^I), 133.9 (o, 1C, 1^I), 132.6 (+, 1C, 8), 131.4 (o, 1C, 2^I), 131.0 (+, 1C, 4^I), 128.6 (+, 1C, 3^I), 127.6 (+, 1C, 6^I), 123.8 (o, 1C, 10), 122.0 (+, 1C, 5), 118.0 (o, 1C, 7), 112.9 (o, 1C, 10a), 109.8 (o, 1C, 1^{IV}), 16.6 (+, 1C, 1^{III}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3036, 2920, 1695 (C=O), 1661, 1597, 1554, 1522, 1475, 1432, 1363, 1299, 1273, 1257, 1219, 1193, 1154, 1112, 1023, 991, 934, 900, 862, 826, 789, 754, 722, 687, 663, 636, 597, 543, 469, 443, 430 cm⁻¹.

HR-MS (ESI): C₁₇H₁₁Cl₂N₅O₂: ber. 410.0182 für [M + Na]⁺,
gef. 410.0182.

4.13.3 Synthese von 10-(Dichlormethylen)-2-(2-formylphenyl)-6-methyl-2,10-dihydropyrido[1,2-*a*][1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-1-oxid (156b)



Es wird 4-(Dichlormethylen)-2-(2*H*-indazol-2-yl)-8-methyl-3-nitro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin (0.532 g, 1.370 mmol) in einem Erlenmeyerkolben mit Aceton (540 mL) versetzt. Der Kolben wird verschlossen im Sonnenlicht bei < 25 °C für 72 h gerührt. Er wird mit 0.6 g Kieselgel versetzt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wird säulenchromatographisch (30 g Kieselgel, PE:EE, 2:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.429 g (1.105 mmol, 81%), oranger Feststoff.

Smp.: 176 °C (Zers.).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.85 (s, 1H, 1^{II}), 8.02 (dd, *J*_{H,H} = 7.7, 1.6 Hz, 1H, 6), 7.89 (m, 2H, 8, 5^I), 7.79 (ddd, *J*_{H,H} = 7.7, 0.9 Hz, 1H, 4^I), 7.65 (dd, *J*_{H,H} = 8.0, 1.2 Hz, 1H, 6^I), 6.88 – 6.70 (m, 1H, 7), 6.46 (dd, *J*_{H,H} = 7.3, 2.0 Hz, 1H, 5), 2.24 (s, 1H, 1^{III}) ppm.

¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 188.8 (+, 1C, 1^{II}), 153.2 (o, 1C, 6), 148.7 (o, 1C, 4a), 148.7 (o, 1C, 3a), 135.0 (+, 1C, 8), 134.8 (+, 1C, 5^I), 134.0 (o, 1C, 1^I), 131.3 (o, 1C, 2^I), 130.9 (+, 1C, 4^I), 128.5 (+, 1C, 3^I), 127.5 (+, 1C, 6^I), 123.7 (o, 1C, 10), 120.0 (+, 1C, 7), 113.1 (o, 1C, 10a), 111.5 (+, 1C, 5), 109.8 (o, 1C, 1^{IV}), 20.8 (+, 1C, 1^{III}) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 1699, 1657, 1599, 1553, 1515, 1486, 1458, 1435, 1408, 1360, 1334, 1304, 1267, 1195, 1183, 1111, 990, 897, 823, 772, 755, 743, 714, 627, 592, 417 cm⁻¹.

HR-MS (ESI): C₁₇H₁₁Cl₂N₅O₂: ber. 410.0182 für [M + Na]⁺,

gef. 410.0182.

5 Literaturverzeichnis

- [1] U.S. Food & Drug Administration, "Novel Drug Approvals for 2019", zu finden unter <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2019>, **2020**.
- [2] R. Watson, *BMJ (Clinical research ed.)* **2008**, 336, 1266.
- [3] Ryan Cross, *chemical & engineering news* **2020**, 2020, 10.
- [4] AMR Action Fund, "amractionfund.com", zu finden unter <https://www.amractionfund.com>, **2020**.
- [5] Andrew Jacobs, zu finden unter <https://www.nytimes.com/2019/12/25/health/antibiotics-new-resistance.html>, **2019**.
- [6] E. Kern, *Würzburger medizinhistorische Mitteilungen* **1991**, 9, 417.
- [7] A. Fleming, *British journal of experimental pathology* **1929**, 10, 226.
- [8] S. B. Zaman, M. A. Hussain, R. Nye, V. Mehta, K. T. Mamun, N. Hossain, *Cureus* **2017**, 9, e1403.
- [9] I. Moriguchi, S. Hirono, Q. Liu, Y. Nakagome, Y. Masushita, *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, 127.
- [10] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1997**, 23, 3.
- [11] V. N. Viswanadhan, A. K. Ghose, G. R. Revankar, R. K. Robins, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1989**, 29, 163.
- [12] A. K. Ghose, V. N. Viswanadhan, J. J. Wendoloski, *J. Comb. Chem.* **1999**, 1, 55.
- [13] J. M. Stokes, K. Yang, K. Swanson, W. Jin, A. Cubillos-Ruiz, N. M. Donghia, C. R. MacNair, S. French, L. A. Carfrae, Z. Bloom-Ackerman et al., *Cell* **2020**, 180, 688-702.e13.
- [14] Julia Merlot, "Kampf gegen Resistenzen: Künstliche Intelligenz entdeckt vielversprechendes Antibiotikum", zu finden unter <https://www.spiegel.de/wissenschaft/medizin/antibiotikum-halicin-kuenstliche-intelligenz-entdeckt-stoff-mit-neuem-wirkprinzip-a-47b9d772-8ce0-4ebf-9b4d-936b91d5d106>, **2020**.
- [15] A. R. Katritzky, C. W. Rees, Scriven, Eric F. V., *Comprehensive heterocyclic chemistry II. A review of the literature 1982-1995 : the structure, reactions, synthesis, and uses of heterocyclic compounds*, 1. Aufl., Pergamon, Oxford, New York, **1996**.
- [16] S. Gabriel, J. Colman, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, 33, 3666.
- [17] L. Brugnatelli, *Ann. Chim.* **1818**, 8, 201.
- [18] F. Wöhler, J. Liebig, *Ann. Pharm.* **1838**, 26, 241.
- [19] E. Frankland, H. Kolbe, *Ann. Chem. Pharm.* **1848**, 65, 269.
- [20] G. D. Maier, D. E. Metzler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 4386.
- [21] Vollhardt, Kurt Peter C., *Organische Chemie*, 5. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, Bergstr, **2011**.
- [22] H. L. Wheeler, L. M. Liddle, *American Chemical Journal* **1908**, 40, 557.
- [23] W. Gerabek, *Enzyklopädie Medizingeschichte*, Walter de Gruyter, Berlin, New York, **2005**.
- [24] B. M. Giuliano, V. Feyer, K. C. Prince, M. Coreno, L. Evangelisti, S. Melandri, W. Caminati, *The journal of physical chemistry. A* **2010**, 114, 12725.

- [25] R. Duschinsky, E. Pleven, C. Heidelberger, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 4559.
- [26] Roche (SIX: RO, ROG, OTCQX: RHHBY), *Roche stellt auf ESMO-Kongress 2014 aktuellste Daten aus der Onkologie vor*, Basel, **2014**.
- [27] J. Morschhäuser, *Pharmazie in unserer Zeit* **2003**, 32, 124.
- [28] a) Hoffmann-La Roche Inc., US5472949 A1, **1995**; b) P. R. Marsham, L. R. Hughes, A. L. Jackman, A. J. Hayter, J. Oldfield, J. M. Wardleworth, Bishop, Joel A. M., B. M. O'Connor, A. H. Calvert, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1594.
- [29] R. B. Angier, J. H. Boothe, B. L. Hutchings, J. H. Mowat, J. Semb, E. L. Stokstad, Y. Subbarow, C. W. Waller, D. B. Cosulich, M. J. Fahrenbach et al., *Science (New York, N.Y.)* **1946**, 103, 667.
- [30] S. FARBER, L. K. DIAMOND, *The New England journal of medicine* **1948**, 238, 787.
- [31] J. M. Anderson, M. D. Smith, J. Hutchison, *Br Med J* **1966**, 641.
- [32] S. Shibui, Y. Narita, J. Mizusawa, T. Beppu, K. Ogasawara, Y. Sawamura, H. Kobayashi, R. Nishikawa, K. Mishima, Y. Muragaki et al., *Cancer chemotherapy and pharmacology* **2013**, 71, 511.
- [33] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, *Votrient (Pazopanib)*, Lauer-taxe, **2010**.
- [34] C. Martin, H. D. Held, S. Uhlig, *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* **2000**, 128.
- [35] H. Vatter, M. Zimmermann, C. Jung, E. Weyrauch, J. Lang, V. Seifert, *Clinical science (London, England : 1979)* **2002**, 103 Suppl 48, 408S-413S.
- [36] M. Boolell, M. J. Allen, S. A. Ballard, S. Gepi-Attee, G. J. Muirhead, A. M. Naylor, I. H. Osterloh, C. Gingell, *Int J Import Res.* **1996**, 8, 47.
- [37] T. Sakamoto, Y. Koga, M. Hikota, K. Matsuki, M. Murakami, K. Kikkawa, K. Fujishige, J. Kotera, K. Omori, H. Morimoto et al., *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2014**, 24, 5460.
- [38] J. A. Kyle, D. A. Brown, J. K. Hill, *The Annals of pharmacotherapy* **2013**, 47, 1312.
- [39] R. D. PEARSON, *Ann Intern Med* **1987**, 106, 714.
- [40] C. Capasso, C. T. Supuran, *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry* **2014**, 29, 379.
- [41] R. H. Hunter, C. B. Joy, E. Kennedy, S. M. Gilbody, F. Song, *The Cochrane database of systematic reviews* **2003**, CD000440.
- [42] E. Kennedy, F. Song, R. Hunter, A. Clarke, S. Gilbody, *The Cochrane database of systematic reviews* **2000**, CD000440.
- [43] B. Pasquier, Y. El-Ahmad, B. Filoche-Rommé, C. Dureuil, F. Fassy, P.-Y. Abecassis, M. Mathieu, T. Bertrand, T. Benard, C. Barrière et al., *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 376.
- [44] F. Giordanetto, B. Barlaam, S. Berglund, K. Edman, O. Karlsson, J. Lindberg, S. Nylander, T. Inghardt, *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2014**, 24, 3936.
- [45] B. Barlaam, S. Cosulich, S. Degorce, M. Fitzek, F. Giordanetto, S. Green, T. Inghardt, L. Hennequin, U. Hancox, C. Lambert-van der Brempt et al., *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2014**, 24, 3928.
- [46] G. Santhosh Kumar, G. Jitender Dev, N. Ravi Kumar, D. Krishna Swaroop, Y. Poorna Chandra, C. Ganesh Kumar, B. Narsaiah, *Chemical & pharmaceutical bulletin* **2015**, 63, 584.

- [47] G. Le, N. Vandegraaff, D. I. Rhodes, E. D. Jones, Coates, Jonathan A V, L. Lu, X. Li, C. Yu, X. Feng, J. J. Deadman, *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2010**, *20*, 5013.
- [48] U. R. Mane, H. Li, J. Huang, R. C. Gupta, S. S. Nadkarni, R. Giridhar, P. P. Naik, M. R. Yadav, *Bioorganic & medicinal chemistry* **2012**, *20*, 6296.
- [49] K. Yoshida, K. Nakayama, N. Kuru, S. Kobayashi, M. Ohtsuka, M. Takemura, K. Hoshino, H. Kanda, J. Z. Zhang, V. J. Lee et al., *Bioorganic & medicinal chemistry* **2006**, *14*, 1993.
- [50] K. Nakayama, H. Kawato, J. Watanabe, M. Ohtsuka, K. Yoshida, Y. Yokomizo, A. Sakamoto, N. Kuru, T. Ohta, K. Hoshino et al., *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2004**, *14*, 475.
- [51] O. Seide, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1924**, *440*, 311.
- [52] R. Lesser, G. Gad, DE536448, **1931**.
- [53] Chitrik, *Zhurnal Obshchei Khimii* **1939**, *9*, 1109.
- [54] H. Antaki, V. Petrow, *J. Chem. Soc.* **1951**, 551.
- [55] A. J. Hubert, H. Reimlinger, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 2828.
- [56] H. R. Snyder, M. M. Robison, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4910.
- [57] Tschitschibabin, *Chem. Ber.* **1924**, *57*, 1169.
- [58] H. W. Schmidt, H. Junek, *Monatshefte fr Chemie* **1977**, *108*, 517.
- [59] R. Cassis, R. Tapia, J. A. Valderrama, *Synthetic Communications* **2006**, *15*, 125.
- [60] H. G. Bonacorso, F. J. Righi, I. R. Rodrigues, C. A. Cechinel, M. B. Costa, A. D. Wastowski, Martins, Marcos A. P., N. Zanatta, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2006**, *43*, 229.
- [61] Y. Yang, W.-M. Shu, S.-B. Yu, F. Ni, M. Gao, A.-X. Wu, *Chemical communications (Cambridge, England)* **2013**, *49*, 1729.
- [62] I. I. Roslan, Q.-X. Lim, A. Han, G.-K. Chuah, S. Jaenicke, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 2351.
- [63] R. V. Kaberdin, V. I. Potkin, V. A. Zapol'skii, *Russian Chemical Reviews* **1997**, *66*, 827.
- [64] V. Zapol'skii, J. Namyslo, C. Altug, M. Gjikaj, D. E. Kaufmann, *Synthesis* **2008**, *2008*, 304.
- [65] V. A. Zapol'skii, J. C. Namyslo, A. de Meijere, D. E. Kaufmann, *Beilstein journal of organic chemistry* **2012**, *8*, 621.
- [66] V. A. Zapol'skii, J. C. Namyslo, M. Gjikaj, D. E. Kaufmann, *Beilstein journal of organic chemistry* **2014**, *10*, 1638.
- [67] V. A. Zapol'skii, J. C. Namyslo, Adam, Arnold E. W., D. E. Kaufmann, *ChemInform* **2004**, 35.
- [68] R. V. Kaberdin, V. I. Potkin, V. A. Zapol'skii, *Russ. Chem. Rev.* **1997**, 827.
- [69] A. R. Katritzky, B. V. Rogovoy, C. Chassaing, V. Vvedensky, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8080.
- [70] A. R. Katritzky, S. Rachwal, *Chemical reviews* **2010**, *110*, 1564.
- [71] J. C. Namyslo, D. E. Kaufmann, *Holzforschung* **2009**, *63*, 627.
- [72] V. A. Zapol'skii, U. Bilitewski, S. R. Kupiec, I. Ramming, D. E. Kaufmann, *Molecules (Basel, Switzerland)* **2020**, *25*.

- [73] Celine Müller, "EMA empfiehlt neues Fluorchinolon Delafloxacin zur Zulassung", zu finden unter <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2019/10/21/ema-empfoehlt-neues-fluorchinolon-delaefloxacin-zur-zulassung>, **2019**.
- [74] G. Y. Leshner, E. J. Froelich, M. D. Gruett, J. H. Bailey, R. P. Brundage, *Journal of medicinal and pharmaceutical chemistry* **1962**, 91, 1063.
- [75] G. S. Bisacchi, *Journal of medicinal chemistry* **2015**, 58, 4874.
- [76] R. Wise, J. M. Andrews, L. J. Edwards, *Antimicrobial agents and chemotherapy* **1983**, 23, 559.
- [77] Uwe Petersen, Klaus Grohe, Hans-Joachim Zeiler, Karl G. Metzger, US4547503A, **1983**.
- [78] T. D. M. Pham, Z. M. Ziora, M. A. T. Blaskovich, *MedChemComm* **2019**, 10, 1719.
- [79] a) K. Graczyk, T. Haven, L. Ackermann, *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **2015**, 21, 8812; b) S. D. Friis, M. J. Johansson, L. Ackermann, *Nature chemistry* **2020**, 12, 511; c) H. Schönherr, T. Cernak, *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2013**, 52, 12256.
- [80] Eva-Janina Vogt, *Dissertation*, Clausthal-Zellerfeld, **2013**.
- [81] Y. A. Ol'Dekop, R. V. Kaberdin, *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1976**, 1986.
- [82] V. Zapol'skii, E. Nutz, J. Namyslo, A. Adam, D. Kaufmann, *Synthesis* **2006**, 2006, 2927.
- [83] R. V. Kaberdin, V. I. Potkin, *Russ. Chem. Rev.* **1994**, 641.
- [84] V. A. Zapol'skii, J. C. Namyslo, M. Gjika, D. E. Kaufmann, *Zeitschrift für Naturforschung B* **2010**, 65, 843.
- [85] Y. A. Ol'Dekop, *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1978**, 1490.
- [86] A. R. Katritzky, B. V. Rogovoy, *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **2003**, 9, 4586.
- [87] F. J. Machado, F. M. Santana, D. Lau, E. M. Del Ponte, *Plant disease* **2017**, 101, 1633.
- [88] V. Gold (Hrsg.) *Advances in Physical Organic Chemistry*, Academic Press, New York, **1969**.
- [89] Sören Rolf Kupiec, *Masterarbeit*, TU-Clausthal, Clausthal-Zellerfeld, **2017**.
- [90] Sören Rolf Kupiec, *Bachelorarbeit*, TU-Clausthal, Clausthal-Zellerfeld, **2013**.
- [91] a) A. Albert, R. Goldacre, J. Phillips, *J. Chem. Soc.* **1948**, 2240; b) C. Wiles, P. Watts, *Beilstein journal of organic chemistry* **2011**, 7, 1360.
- [92] J. Catalan, R. M. Claramunt, J. Elguero, J. Laynez, M. Menendez, F. Anvia, J. H. Quian, M. Taagepera, R. W. Taft, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4105.
- [93] Alena Storm, *Bachelorarbeit*, TU-Clausthal, Clausthal-Zellerfeld, **2015**.
- [94] I. Ojima, *Fluorine in medicinal chemistry and chemical biology*, Wiley, Chichester, Hoboken, **2009**.
- [95] G. Cavallo, P. Metrangolo, R. Milani, T. Pilati, A. Priimagi, G. Resnati, G. Terraneo, *Chemical reviews* **2016**, 116, 2478.
- [96] D. J. Wallace, C. Chen, *Tetrahedron Letters* **2002**, 43, 6987.
- [97] Z. Li, J. Huang, T. Yao, Y. Qian, M. Leng, *Journal of Organometallic Chemistry* **2000**, 598, 339.
- [98] M. Oberthür, P. Arndt, R. Kempe, *Chem. Ber.* **1996**, 129, 1087.

- [99] K. Liu, X. Lu, H.-J. Zhang, J. Sun, H.-L. Zhu, *European journal of medicinal chemistry* **2012**, 47, 473.
- [100] Q.-R. Du, D.-D. Li, Y.-Z. Pi, J.-R. Li, J. Sun, F. Fang, W.-Q. Zhong, H.-B. Gong, H.-L. Zhu, *Bioorganic & medicinal chemistry* **2013**, 21, 2286.
- [101] J. M. Chalker, C. S. C. Wood, B. G. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 16346.
- [102] D. L. Trepanier, L. W. Rumpy, K. L. Shriver, *Journal of medicinal chemistry* **1968**, 11, 1045.
- [103] P. Arsenyan, E. Paegle, S. Belyakov, I. Shestakova, E. Jaschenko, I. Domracheva, J. Popelis, *European journal of medicinal chemistry* **2011**, 46, 3434.
- [104] Y.-H. Song, J. Hoo Park, S. Young Hong, J. Kim, H. Joo Lee, H. Ho Lee, K. Young Kim, S. Woong Lee, H.-M. Oh, M.-C. Rho et al., *HETEROCYCLES* **2015**, 91, 835.
- [105] a) I. Denya, S. F. Malan, J. Joubert, *Expert opinion on therapeutic patents* **2018**, 28, 441; b) A. Ansari, A. Ali, M. Asif, S. Shamsuzzaman, *New J. Chem.* **2017**, 41, 16; c) S. Sathish Kumar, H. P. Kavitha, *MROC* **2013**, 10, 40.
- [106] Christian Meyer, *Dissertation*, TU-Clausthal, Clausthal-Zellerfeld, **2008**.
- [107] O. Sari, S. S. Erdem, D. E. Kaufmann, *The Journal of organic chemistry* **2014**, 79, 2123.
- [108] Michael Biermann, *Bachelorarbeit*, TU-Clausthal, Clausthal-Zellerfeld, **2019**.
- [109] S. Ghosh, M. K. Mishra, S. B. Kadambi, U. Ramamurty, G. R. Desiraju, *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2015**, 54, 2674.
- [110] No Zaesung, Kim Jaeseung, Brodin Priscille, Seo Min Jung, Park Eunjung, WO 2011/085990 A1, **2011**.
- [111] D.-S. Park, E. Jo, J. Choi, M. Lee, S. Kim, H.-Y. Kim, J. Nam, S. Ahn, J. Y. Hwang, M. P. Windisch, *European journal of medicinal chemistry* **2017**, 140, 65.
- [112] G. Roma, M. Di Braccio, A. Balbi, M. Mazzei, A. Ermili, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1987**, 24, 329.
- [113] M. B. Gasc, A. Lattes, J. J. Perie, *Tetrahedron* **1983**, 39, 703.
- [114] A. Guirado, R. Andreu, A. Zapata, A. Cerezo, D. Bautista, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5087.
- [115] K. Kinbara, Y. Harada, K. Saigo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2000**, 1339.
- [116] S. Freeman, J. F. Alder, *European journal of medicinal chemistry* **2002**, 37, 527.
- [117] G. H. Christie, J. Kenner, *J. Chem. Soc., Trans.* **1922**, 121, 614.
- [118] M. Ōki in *Topics in Stereochemistry* (Hrsg.: A. N. L), John Wiley, New York, **1983**, S. 1–81.
- [119] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie. 114 Tabellen*, 8. Aufl., Thieme, Stuttgart, **2012**.
- [120] K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke, W. Forth, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker*, 9. Aufl., Elsevier Urban & Fischer, München, **2008**.
- [121] A. N. L (Hrsg.) *Topics in Stereochemistry*, John Wiley, New York, **1983**.
- [122] S. R. Laplante, L. D Fader, K. R. Fandrick, D. R. Fandrick, O. Hucke, R. Kemper, S. P. F. Miller, P. J. Edwards, *Journal of medicinal chemistry* **2011**, 54, 7005.
- [123] A. C. Legon, D. J. Millen, *Chem. Soc. Rev.* **1987**, 16, 467.

- [124] F. H. Allen, C. A. Baalham, J. P. M. Lommerse, P. R. Raithby, E. Sparr, *Acta Crystallogr B Struct Sci* **1997**, 53, 1017.
- [125] a) J. Kornhuber, J. Bormann, M. Hübers, K. Rusche, P. Riederer, *European Journal of Pharmacology: Molecular Pharmacology* **1991**, 206, 297; b) A. Hufnagel, A. Hufschmidt, H. Mattle, *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, 3. Aufl., Thieme, Stuttgart, New York, **2005**.
- [126] D. Scherman, M. Hamon, H. Gozlan, J.-P. Henry, A. Lesage, M. Masson, J. F. Rumigny, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* **1988**, 12, 989.
- [127] E. A. Anderson, E. G. Knouff, A. G. Bower, *California Medicine* **1956**, 84, 329.
- [128] Y. Ito, K. Kobayashi, M. Maeno, T. Saegusa, *Chem. Lett.* **1980**, 9, 487.
- [129] F. Risitano, G. Grassi, G. Bruno, F. Nicolò, *Liebigs Ann./Recl.* **1997**, 1997, 441.
- [130] L. B. Snyder, Z. Meng, R. Mate, S. V. D'Andrea, A. Marinier, C. A. Quesnelle, P. Gill, K. L. DenBleyker, J. C. Fung-Tomc, M. Frosco et al., *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2004**, 14, 4735.
- [131] A. V. Serebryannikova, E. E. Galenko, M. S. Novikov, A. F. Khlebnikov, *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 15567.
- [132] D. Niculescu-Duvaz, C. Gaulon, H. P. Dijkstra, I. Niculescu-Duvaz, A. Zambon, D. Ménard, B. M. J. M. Suijkerbuijk, A. Nourry, L. Davies, H. Manne et al., *Journal of medicinal chemistry* **2009**, 52, 2255.
- [133] S. Rečnik, R. Toplak, J. Svete, L. Pizzioli, B. Stanovnik, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2000**, 37, 783.
- [134] F. D. Bellamy, K. Ou, *Tetrahedron Letters* **1984**, 25, 839.
- [135] Pfizer Inc., I. Sakurada, L. Zhang, WO2012/38850 A1.
- [136] S. Chandrappa, K. Vinaya, T. Ramakrishnappa, K. Rangappa, *Synlett* **2010**, 2010, 3019.
- [137] R. Urich, G. Wishart, M. Kiczun, A. Richters, N. Tidten-Luksch, D. Rauh, B. Sherborne, P. G. Wyatt, R. Brenk, *ACS chemical biology* **2013**, 8, 1044.
- [138] G. W. Buchanan, B. A. Dawson, *Can. J. Chem.* **1977**, 55, 1437.
- [139] J. A. Zoltewicz, T. D. Baugh, S. Paszyc, B. Marciniak, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2476.
- [140] R. Kleinmaier, S. Arenz, A. Karim, A.-C. C. Carlsson, M. Erdélyi, *Magnetic resonance in chemistry : MRC* **2013**, 51, 46.
- [141] B. Pilarski, K. Osmialowski, R. Kaliszan, *Int. J. Quantum Chem.* **1985**, 28, 233.
- [142] W. Städeli, W. von Philipsborn, A. Wick, I. Kompiš, *HCA* **1980**, 63, 504.
- [143] T. Yuzuri, H. Wada, H. Suezawa, M. Hirota, *J. Phys. Org. Chem.* **1994**, 7, 280.
- [144] K. Tatsuki, T. Takafumi, H. YYasutaka, JP5289308 (B2), **2010**.
- [145] A. T. Londregan, L. Wei, J. Xiao, N. G. Lintner, D. Petersen, R. G. Dullea, K. F. McClure, M. W. Bolt, J. S. Warmus, S. B. Coffey et al., *Journal of medicinal chemistry* **2018**, 61, 5704.
- [146] N. Marepu, S. Yeturu, M. Pal, *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2018**, 28, 3302.
- [147] T. Chatterjee, E. Boutin, M. Robert, *Dalton transactions (Cambridge, England : 2003)* **2020**, 49, 4257.
- [148] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512.

- [149] a) K. Vaughan, R. J. LaFrance, Y. Tang, D. L. Hooper, *Can. J. Chem.* **1985**, 63, 2455; b) K. K. Bhutani, R. M. Vaid, *Tetrahedron Letters* **1988**, 29, 359.
- [150] J. Yu, H. Yang, Y. Jiang, H. Fu, *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **2013**, 19, 4271.
- [151] Jan Maichrowski, *Dissertation*, TU-Clausthal, Clausthal-Zellerfeld, **2013**.
- [152] Eva-Janina Vogt, *Dissertation*, TU-Clausthal, Clausthal-Zellerfeld, **2013**.
- [153] Marco Tapken, *Masterarbeit*, TU-Clausthal, Clausthal-Zellerfeld, **2016**.
- [154] L. Friedman, H. Shechter, *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 877.
- [155] G. Li, S. Yang, T. Liu, J. Li, W. Yang, Z. Luo, C. Yan, D. Li, X. Wang, G. Cui et al., *J. Mater. Chem. C* **2019**, 7, 14563.
- [156] H. Ren, J. Li, R. Wang, T. Zhang, Z. Gao, Di Liu, *Polymer* **2011**, 52, 3639.
- [157] A. Miyashita, Y. Suzuki, K. Iwamoto, E. Oishi, T. Higashino, *HETEROCYCLES* **1998**, 49, 405.
- [158] S. S. Bharadwaj, B. Poojary, S. Madan Kumar, K. Byrappa, G. S. Nagananda, A. K. Chaitanya, K. Zaveri, N. S. Yarla, Y. Shiralgi, A. K. Kudva et al., *New J. Chem.* **2017**, 41, 8568.
- [159] a) T. G. Shruthi, S. Eswaran, P. Shivarudraiah, S. Narayanan, S. Subramanian, *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2019**, 29, 97; b) L. Qiu, K. Tian, Z. Wen, Y. Deng, D. Kang, H. Liang, X. Zhu, B. Shen, Y. Duan, Y. Huang, *Journal of natural products* **2018**, 81, 316.
- [160] a) N. Miyaoura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866; b) N. Miyaoura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Letters* **1979**, 20, 3437.
- [161] a) U. R. Mane, D. Mohanakrishnan, D. Sahal, P. R. Murumkar, R. Giridhar, M. R. Yadav, *European journal of medicinal chemistry* **2014**, 79, 422; b) Y. Kabri, M. D. Crozet, N. Primas, P. Vanelle, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012, 5595.
- [162] M. Aounzou, J. F. Campos, M. Loubidi, S. Berteina-Raboin, *Molecules (Basel, Switzerland)* **2018**, 23.
- [163] A. Molnár, A. Kapros, L. Párkányi, Z. Mucsi, G. Vlád, I. Hermecz, *Organic & biomolecular chemistry* **2011**, 9, 6559.
- [164] a) A. Corma, H. García, A. Leyva, *Journal of Catalysis* **2006**, 240, 87; b) F. Lederle, F. Meyer, C. Kaldun, J. C. Namyslo, E. G. Hübner, *New J. Chem.* **2017**, 41, 1925.
- [165] L. Peng, X. Gao, L. Duan, X. Ren, D. Wu, K. Ding, *Journal of medicinal chemistry* **2011**, 54, 7729.
- [166] a) Y.-P. Zhang, D.-Y. Hu, H.-R. Ling, L. Zhong, A.-X. Huang, K.-K. Zhang, B.-A. Song, *Journal of agricultural and food chemistry* **2014**, 62, 9066; b) A. M. Thompson, A. Blaser, B. D. Palmer, S. G. Franzblau, B. Wan, Y. Wang, Z. Ma, W. A. Denny, *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2015**, 25, 3804; c) A. M. Thompson, P. D. O'Connor, A. Blaser, V. Yardley, L. Maes, S. Gupta, D. Launay, D. Martin, S. G. Franzblau, B. Wan et al., *Journal of medicinal chemistry* **2016**, 59, 2530; d) Bayer Cropscience S.A., US6551964, **2003**.
- [167] S. Wagschal, L. A. Perego, A. Simon, A. Franco-Espejo, C. Tocqueville, J. Albaneze-Walker, A. Jutand, L. Grimaud, *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **2019**, 25, 6980.
- [168] R. Chinchilla, C. Najera, *Chemical reviews* **2007**, 107, 874.

- [169] G. C. M. Lee, B. Tobias, J. M. Holmes, D. A. Harcourt, M. E. Garst, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9330.
- [170] P. N. Preston, G. Tennant, *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 627.
- [171] P. Ruggli, A. Bolliger, *HCA* **1921**, *4*, 626.
- [172] W. P. Jencks, M. Gilchrist, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2910.
- [173] a) R. Franzén, L. Kronberg, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10945; b) D. Kristol, R. Shapiro, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1470.
- [174] T. Kappe, P. Roschger, B. Schuiki, W. Stadlbauer, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2003**, *40*, 297.
- [175] K. F. McDaniel, Le Wang, T. Soltwedel, S. D. Fidanze, L. A. Hasvold, D. Liu, R. A. Mantei, J. K. Pratt, G. S. Sheppard, M. H. Bui et al., *Journal of medicinal chemistry* **2017**, *60*, 8369.
- [176] A. S. Lindner, M. Nieger, A. Schmidt, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7591.
- [177] B. Barlaam, S. Cosulich, S. Degorce, M. Fitzek, F. Giordanetto, S. Green, T. Inghardt, L. Hennequin, U. Hancox, C. Lambert-van der Brempt et al., *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2014**, *24*, 3928.
- [178] S. Mishra, A. Hajra, *Tetrahedron Letters* **2015**, *56*, 5651.
- [179] I. V. Ukrainets, N. L. Berezhnyakova, G. Sim, A. A. Davidenko, *Pharm Chem J* **2018**, *52*, 601.
- [180] K. Yang, J. Xiang, G. Bao, Q. Dang, X. Bai, *ACS combinatorial science* **2013**, *15*, 519.
- [181] S. Selvi, K. Srinivasan, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 5644.
- [182] R. D. Johnson, *Computational Chemistry Comparison and Benchmark Database, NIST Standard Reference Database 101*, National Institute of Standards and Technology, **2002**.
- [183] *Jaguar. version 8.3*, Schrodinger, Inc., LLC, New York, NY, **2010**.
- [184] Alex A. Granovsky, "Firefly Version 8", zu finden unter <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>, **2020**.
- [185] A. S.I.Gorelsky, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *635*, 187.
- [186] E. D. Glendening, J. K. Badenhoop, A. E. Reed, J. E. Carpenter, J. A. Bohmann, C. M. Morales, C. R. Landis, F. Weinhold, *NBO. 6.0.*, Theoretical Chemistry Institute, University, Madison, WI, **2013**.
- [187] V. A. Zapol'skii, J. C. Namyslo, A. de Meijere, D. E. Kaufmann, *Beilstein journal of organic chemistry* **2012**, *8*, 621.
- [188] F. Lo Monte, T. Kramer, J. Gu, M. Brodrecht, J. Pilakowski, A. Fuertes, J. M. Dominguez, B. Plotkin, H. Eldar-Finkelman, B. Schmidt, *European journal of medicinal chemistry* **2013**, *61*, 26.
- [189] W. A. Herrmann, C. Köcher, L. J. Gooßen, G. R. J. Artus, *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **1996**, *2*, 1627; *Chemistry - A European Journal*, *2*(12), 1627-1636.

6 Abkürzungsverzeichnis

Å	Ångström
a	Jahr
abs.	absolutiert
AcOH	Essigsäure
ADP	Adenosindiphosphat
AG	Aktiengesellschaft
akt.	aktiviert
aq.	aqua – wässrig
Äq.	Äquivalent
ATR	attenuated total reflection
Ausb.	Ausbeute
Az	Azol
B	Base
ber.	berechnet
BPO	Benzoylperoxid
bzgl.	bezüglich
Bzt	Benzotriazol
C	Kohlenstoff
cGMP	cyclisches Guanosinmonophosphat
cm	Zentimeter
COSY	Korrelationsspektroskopie
δ	chemische Verschiebung
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DEP	Direkteinlass
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EE	Essigsäureethylester
EI	Elektronenstoßionisation

Entg.	entgast (Lösungsmittel wurde durch Freeze-Pump-Thaw entgast)
ESI	Elektrospray-Ionisation
<i>et al.</i>	et alii
etc	et cetera
Et ₃ N	Triethylamin
EtONa	Natriumethanolat
eV	Elektronenvolt
g	Gramm
gef.	gefunden
ggf.	gegebenenfalls
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
h	Stunde(n)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Connectivities
HOMO	höchstes besetztes Molekülorbital
HR-MS	hochaufgelöste Massenspektrometrie
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
Hz	Hertz
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
Inc.	incorporated
IR	Infrarot
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
<i>J</i>	Kopplungskonstante
Kat	Katalysator
kg	Kilogramm
kJ	Kilojoule
konz.	konzentriert
l	Liter
LSD	Lysergsäurediethylamid
LUMO	niedrigstes unbesetztes Molekülorbital
<i>m</i>	<i>meta</i>
M	molar
mm	Millimeter
mbar	Millibar
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
MeOH	Methanol

mg	Milligramm
MHz	Megahertz
min	Minuten
Mio	Millionen
mL	Milliliter
mol	Mol
mmol	Millimol
Mrd	Milliarden
N	Stickstoff
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NNRTI	Nichtnukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitor
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOESY	nuclear overhauser enhancement and exchange spectroscopy
O	Sauerstoff
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
PCNiB	1,1,3,4,4-Pentachlor-2-nitrobutadien
PDE	Phosphodiesterase
PE	Petrolether
ppm	Parts Per Million
®	Registered Trademark
Rf	Rückflusstemperatur
RNA	Ribonukleinsäure
Rt	Raumtemperatur
s.	siehe
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
<i>t</i> -BuLi	<i>t</i> -Butyllithium
TCE	Trichlorethylen
THF	Tetrahydrofuran
USA	United States of America
USD	United States Dollar
UV	Ultraviolett
$\bar{\nu}$	Wellenzahl
verd.	verdünnt
vgl.	vergleiche

v.l.n.r.	von links nach rechts
z.B.	zum Beispiel

7 Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei **Prof. Dr. Dieter E. Kaufmann** für die Möglichkeit, meine Promotion in seinem Arbeitskreis auf diesem wunderbaren, spannenden, spaßigen und vielseitigem Thema durchführen zu können. Vielen Dank für die hervorragende Betreuung, die anregenden Diskussionen und die Möglichkeit frei forschen zu dürfen. Weiterhin danke ich für die herausfordernde Stelle zur Betreuung der ECUST Kooperation, der Harmonie im Arbeitskreis die gerne durch Kochen, Grillen oder Wanderungen zum Ausdruck kam, und natürlich für spektakuläre und kulinarisch anspruchsvolle Nächte in Shanghai.

Apl. Prof. Dr. Andreas Schmidt danke ich besonders für die Übernahme des Zweitgutachtens sowie für die Durchführung der ESI-MS-Messungen. Außerdem bedanke ich mich für viele interessante Flurdiskussionen, den Einsatz im Zuge der Studentenakquise für die Chemie an der TU Clausthal und die hervorragende Arbeit als Studiendekan.

Dr. Jan C. Namyslo, Birgit Wawrzinek, Monika Ries und Florian Ahrend danke ich für unzählige lange NMR-Messungen sowie einige spezielle Sondermessungen. Ebenfalls danke ich für die Diskussionen zur Spektrenauswertung. Dem weiteren NMR-Team danke ich ebenfalls für das tägliche Messen der Protonenspektren.

Apl. Prof. Dr. Andreas Schmidt und Maike Waigert vom Institut für Organische Chemie der TU Clausthal und **Dr. Gerald Dräger** vom Institut für Organische Chemie der Leibniz-Universität Hannover danke ich für die Messung der hochaufgelösten Massenspektren.

Für die Durchführung der Röntgenstrukturanalysen möchte ich mich **bei apl. Prof. Dr. Mimoza Gjika**j vom Institut für Anorganische und Analytische Chemie der TU Clausthal sowie für die Hilfe der korrekten Interpretation bedanken.

Dr. Viktor Zapol'skii danke ich für die große Vorarbeit auf dem Thema der Pyrimidine und für die vielen konstruktiven Diskussionen über die Chemie des PCNiBs.

Der Dank für die synthetische Unterstützung geht an **Marko Spillner** sowie alle C- und F-Praktikanten, die ich während meiner Promotion betreuen durfte.

Dr. Felix Lederle und Dr. Jan C. Namyslo danke ich für umfangreiche DFT-Rechnungen, die bei der Strukturaufklärung geholfen haben.

Den Arbeitsgruppen von **Prof. Dr. Mark Brönstrup** und **Prof. Dr. Ursula Bilitewski** des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung in Braunschweig danke ich für umfangreiche Untersuchungen zur biologischen Aktivität der Verbindungen dieser Arbeit.

Dr. Martin Söftje, Philipp Memmel, Dr. Jan C. Namyslo und **Marina Tapken** danke ich für die kritische Durchsicht des Manuskriptes dieser Arbeit sowie für eure konstruktiven Anmerkungen.

Bei meinen Labornachbarn **Dr. Christopher Ehrhardt, Dr. Martin Söftje** und **Philipp Memmel** möchte ich mich für die gute Arbeitsatmosphäre und die großartige Nachbarschaft auf unserem Flur bedanken. Darüber hinaus möchte ich mich auch bei **Stina Bauer, Sheida Bakhtiari, Dr. Serge-Mitherand Tengho Toguem** und **Dr. Viktor Zapol'skii** für die Hilfsbereitschaft und das wunderbare Zusammensein im Arbeitskreis bedanken.

Ich bedanke mich auch bei **Sophie Acker, Sheida Bakhtiari, Stina Bauer, Dr. Christopher Ehrhardt, Niklas Feuge, Max Fischer, Dr. Tyll Freese, Philipp Memmel, Dr. Martin Söftje, Harun Taş** und **Thea Weingartz** für viel Spaß im Kaffeeraum. Besonders werden mir Spieleabende, LAN-Samstage (Hallo Herr Namyslo), Bachelor in Paradise-Mittagspausen und Karaokeabende in Erinnerung bleiben sowie das Kanonenfeuer auf die PC vom Dach der OC dank der Schießbaumwolle der Schülerbetreuung.

Ich bedanke mich auch bei der Fachschaft PMC insbesondere bei **Stina Bauer, Dr. Florian Brandl, Katrin Brandl, Dr. Christopher Ehrhardt, Niklas Feuge, Alexander Kniss, Dr. Felix Lederle, Philipp Memmel** und **Dr. Martin Söftje** für viele unvergessliche Abenteuer in Clausthal.

Mathias Balogh und **Henrik Heumann** danke ich für ihre Freundschaft und die unvergessliche gemeinsame Zeit im Studium in Clausthal sowie danach.

Meinem Zaubererbruder **Alexander Kraemer** danke ich für entspannende Urlaube im grünen und sonnigen Freiburg, aktionsreiche Abende in digitaler Ferne mit den vielen hilfreichen Ratschlägen und Diskussionen über Liebe, Leben und Politik.

Der ARD mit **Henrik Heumann, Andreas Krüger, Marcel Többen, Eike Wichmann** und **Fabian Willenborg** danke ich für entspannte Aktionen außerhalb Clausthals.

I want to thank **Prof. Dr. Ihsan Erden** of San Francisco State University for his great mantra “success creates success” which always leads me to the best chemistry.

Meinem Chemielehrer **Christoph Fangmann** der Liebfrauenschule Cloppenburg danke ich für das Legen des hervorragenden chemischen Fundamentes sowie der Idee, dass ich Chemie in Clausthal studieren sollte. Dies hat dieses Ergebnis erst möglich gemacht.

Meiner Frau **Marina Tapken** und meinem Sohn **Matthäus Tapken** danke ich für all die Unterstützung, die sie mir in dieser ganzen Zeit haben zukommen lassen. Danke, dass ihr mein Zuhause seid.

Zu guter Letzt bedanke ich mich besonders herzlich bei meiner ganzen **Familie (Alexandra Frerichs, Anna Tapken, Christel Frerichs, Cornelia Borchard-Tapken, Edmund Tapken, Günter Borchard, Josef Mählmann, Karina Tapken, Peter Tapken, Richard Tapken, Rita Tapken, Stefan Frerichs, Steffen Frerichs)** für die großartige Unterstützung während meines Studiums und meiner Promotion. Ohne euren Rückhalt wäre mir diese Leistung nicht möglich gewesen.